FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

N° 1165

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ETAT)

par

AUREL Marcel

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 9 mai 1931 à VITRY S/SEINE

Présentée et soutenue publiquement le 1963

ESSAI DE TRAITEMENT DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ET DÉGÉNÉRATIFS PAR LES INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES D'ACIDE 18 β GLYCYRRHÉTINIQUE

Travail du CENTRE de RECHERCHES sur les MALADIES OSTEO-ARTICULAIRES
(I.N.H.)- Hôpital COCHIN
Professeur F. DELBARRE

Président de Rhèse : Professeur F. DELBARRE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ETAT)

par

AUREL Marcel

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 9 mai 1931 à VITRY S/SEINE

Présentée et soutenue publiquement le

ESSAI DE TRAITEMENT DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

ET DÉGÉNÉRATIFS

PAR LES INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES

D'ACIDE 18 β GLYCYRRHÉTINIQUE

Travail du CENTRE de RECHERCHES sur les MALADIES OSTEO-ARTICULAIRES

(I.N.H.)- Hôpital COCHIN

Professeur F. DELBARRE

Président de Thèse : Professeur F. DELBARRE

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1.2.1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.) CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT , PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . Gaston CORDIER
2è ASSESSEUR . . . . Paul CASTAIGNE

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie). . .	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)

MM.

Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIE (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549214_0017

MM.

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) . . MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) . . . . . DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) . . . . . HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) . . . . . MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) . . . . . CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales . . . .
- Boucicaut . . . . . MILLIEZ (P.)
- Broussais . . . . . LENEGRE (J.)
- Cochin . . . . . JUSTIN-BESANÇON (L.)
- Cochin . . . . . BROUET (G.)
- Hôtel-Dieu . . . . . BARIETY (M.)
- Lariboisière . . . . . SEZE (S. de)
- Pitié . . . . . DREYFUS (G.)
- Saint-Antoine . . . . . KOURILSKY (R.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . . . . DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) . . . . . GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) . . . . . DERCT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . . DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) . . . . . GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales . . .
- Baudeloque . . . . . LACOMME (M.)
- Foch (Suresnes) . . . . MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . . . VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) . . . . . RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . . . . AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) . . LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) . . . . MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) . . . . . BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . . . MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale . . . . . COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié) . . . . . DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . . . ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . . . LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique . . . . . GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique . PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale . . . . . DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicale . . . . . POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker) . . . . . COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) . TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine . . . . . .
- BOUR (H.)
- LHERMITTE (F.)
- PEQUIGNOT (H.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.

Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (F.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BLISKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)

	MM.
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MARCIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.), pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)

MM.

Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.), pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ETIENNE (J.P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.)

.../

MM.

Pathologie médicale (suite)	HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESCBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (F.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie - Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf., pr. s. ch. GREMY (F.), m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.), m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	FICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.), pr. s. ch.

MM.

Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE . .

BOLTANSKY (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . .	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Mlle LAURENT (H.)

ESSAI DE TRAITEMENT DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ET DEGENERATIFS PAR LES INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES D'ACIDE 18-β-GLYCYRRHETINIQUE

Travail du Centre de Recherches sur les Maladies Ostéo-Articulaires

Institut National d'Hygiène - Hôpital Cochin (Paris)

Professeur F. DELBARRE

A Monsieur le Professeur Florian DELBARRE

en témoignage de reconnaissance et en remerciement de la bienveillance avec laquelle il nous a guidé dans ce travail.

A Monsieur le Professeur Florent COSTE

en hommage respectueux.

SOMMAIRE

Pages :

INTRODUCTION 1

METHODES GENERALES D'ETUDE D'UN MEDICAMENT INJECTE DANS UNE ARTICULATION 3

- les placébos 11

- mode d'action du médicament 18

L'ACIDE 18-β-GLYCYRRHETINIQUE : ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE et BIOLOGIQUE 27

L'ACIDE 18-β-GLYCYRRHETINIQUE : ETUDE CLINIQUE 44

- malades hospitalisés 47

- malades de consultation 60

CONCLUSIONS 67

BIBLIOGRAPHIE 72

L'idée d'injecter dans les articulations un médicament dans un but thérapeutique à visée purement locale remonte au XIXème siècle; les premières injections intra-articulaires furent faites par JCBERT en 1830 qui injecta "à trois reprises chez la même malade, porteuse d'une hydropisie du genou, de l'eau d'orge alcoolisée" (Gazette des Hôpitaux); de multiples produits furent injectés par la suite : "eau de GOULARD animée de tafia camphré" (GAY), solution iodée, etc...

Depuis le début du XXème siècle, de nombreux médicaments furent administrés par voie intra-articulaire, qu'il s'agisse de lipiodol, de goménol camphré, etc...

En fait, la novocaïne et ses dérivés, ensuite et surtout les corticoïdes injectés par voie intra-articulaire dès 1951, redonnèrent toute leur valeur à cette méthode thérapeutique et à ces moyens empiriques.

oCo

Nous nous proposons d'étudier les propriétés thérapeutiques de l'acide 18 β glycyrrhétinique administré par voie intra-articulaire.

- Dans un premier chapitre, nous envisagerons les moyens employés pour tester ce médicament, méthode valable pour tout autre médicament injecté dans une articulation;

- ensuite, sera envisagée l'étude théorique du médicament;

- nous analyserons, dans un dernier chapitre, ses propriétés thérapeutiques, d'après une expérimentation clinique pratiquée à la Clinique rhumatologique de l'Hôpital Cochin.

oOo

METHODE d'ETUDE d'un MEDICAMENT

INJECTE PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE

METHODES D'ETUDE DU MEDICAMENT : Les critères d'activité.

L'activité thérapeutique du médicament a été étudiée selon des critères précis, certains d'ordre clinique, d'autres fournis par les examens complémentaires.

Avant toute injection intra-articulaire

Il est indispensable de faire des radiographies de l'articulation et de mesurer la vitesse de sédimentation globulaire.

Plusieurs critères doivent être étudiés :

- la nature des algies articulaires et le retentissement fonctionnel,

- l'état de l'articulation : volume, jeu articulaire, chaleur locale des téguments.

Critère N° 1 : la douleur articulaire

Elle est étudiée en fonction de sa date d'apparition, sa topographie, sa nature, son intensité, sa durée et surtout en fonction de son rythme (horaire et facteurs déclenchants).

S'il s'agit d'une arthrose, on détermine :

- les modalités de la marche; la durée avant l'apparition de la douleur; le rayon d'action, critère souvent précis;

- l'existence ou non de douleurs pendant la station debout prolongée, la montée ou descente des escaliers, certains mouvements (en particulier : passage de la station assise à la station debout s'il s'agit d'une gonarthrose).

S'il s'agit d'une arthrite :

- l'horaire et surtout la durée de la douleur nocturne;

- la durée du "dérouillage" matinal.

Souvent ces éléments d'appréciation ne sont pas tous retrouvés; inversement il peut s'agir encore de douleurs de type mixte, à la fois mécaniques et inflammatoires.

Critère N° 2 : étude du jeu articulaire

Cette étude porte sur :

- la recherche de l'amplitude maximale lors des différents mouvements que peut réaliser l'article de façon active puis passive;

- pour chaque mouvement, l'amplitude maximale s'apprécie :

- par la mesure de l'angle que dessine l'article,

- mesure de la distance entre deux repères anatomiques; par exemple : distance talons-fesses pour l'articulation du genou (sujet en décubitus dorsal);

- la limitation du jeu articulaire peut être dûe à la douleur, ou à l'enraidissement, ou aux deux.

Critère N° 3 : le degré d'invalidité qu'entraîne l'arthropathie

Cette invalidité se juge en fonction de l'activité sociale ou professionnelle du malade. Plus marquée, en général, pour les arthrites que pour les arthroses, l'invalidité n'est pas toujours proportionnelle à la douleur : telle gonarthrose par exemple, bien que peu douloureuse, empêche le malade de reprendre son travail.

Le degré d'invalidité est très important à apprécier; l'un des buts du traitement par injections intra-articulaires est de réduire et si possible de supprimer cette invalidité.

Cette enquête est plus facile à réaliser dans le cas de rhumatisme dégénératif que pour un rhumatisme inflammatoire. La maladie inflammatoire retentissant plus souvent sur le psychisme du malade, rend alors imprécis les critères subjectifs d'appréciation. Souvent, il s'agit d'une polyarthrite et la responsabilité de tel ou tel article dans la genèse de l'impotence et de l'invalidité peut être difficile à apprécier.

Enfin, une rémission spontanée du potentiel inflammatoire de l'affection peut survenir durant une série d'injections intra-articulaires; l'effet thérapeutique de ces dernières injections est dès lors d'appréciation délicate; c'est pour cela qu'il faut toujours apprécier l'effet thérapeutique, en fonction de la courbe de la vitesse de sédimentation.

Critère N° 4 : les points douloureux

Les points douloureux seront précisés par la palpation des différentes faces de l'articulation.

L'intensité de la douleur peut être mesurée par des appareils :

- L'algésimètre de HARDY permet de mesurer la pression maximale supportée par le malade au niveau d'une articulation atteinte; il se compose d'un ressort contenu dans un étui métallique; une tige métallique adaptée à l'extrémité inférieure du ressort se termine par un bouton en matière plastique, par l'intermédiaire duquel on exerce une pression sur le champ récepteur. Un repère solidaire du ressort se déplace en regard d'une graduation inscrite sur l'enveloppe métallique : l'étalonnage se fait en grammes et en dols ; nous n'avons pas retenu cette dernière unité pour l'étude de l'activité des médicaments car elle nécessite des mesures préalables des seuils douloureux chez chaque malade.

Les mesures sont faites de la manière suivante :

- il faut d'abord expliquer au malade les modalités de cet examen: il doit avertir l'opérateur quand la pression réveille une douleur intolérable, et surtout toujours la même, lors d'expériences successives;

- chaque expérience comporte 5 mesures dont on prend la moyenne, l'appareil étant tenu perpendiculairement à la peau (voir photographie page suivante);

- le malade ne doit pas prendre d'antalgiques depuis la veille à minuit. S'il est soumis à un traitement continu qui ne peut être supprimé, il sera recommandé de prendre le médicament toujours à la même heure et le plus loin possible des mesures.

Deux protocoles peuvent être définis :

- algésimétrie à court terme : une série de mesures est effectuée avant l'injection du médicament, puis trois autres séries dans les heures qui suivent (1 heure, 2 heures, puis 6 heures après);

- algésimétrie à long terme : l'algésimétrie de base est mesurée chaque matin à la même heure. Elle permet de juger de l'activité du médicament, et de suivre dans une certaine mesure l'évolutivité de la maladie.

L'algésimètre de HARDY n'échappe pas à certaines critiques :

- outre la part de subjectivité propre à toute algésimétrie, pouvant venir fausser les résultats;

- la graduation est grossière; elle est établie de 500 gr en 500 gr, et le malade arrête souvent l'expérience entre deux chiffres;

- la pression maximale de 6.000 gr peut être dépassée dans certains cas;

- enfin et surtout, les résultats peuvent être entachés d'erreur, si l'on ne prend soin de rechercher la douleur maximale supportable en appuyant toujours progressivement à la même vitesse et selon la même inclinaison.

Un autre algésimètre peut être employé
(appareil DELBARRE - RICHET - MONMOUTIER)

Cet appareil, constitué d'un brassard pneumatique entourant l'articulation étudiée est relié à un réservoir d'air comprimé. Il comprime progressivement l'articulation jusqu'à ce que la douleur ne puisse plus être supportée. Un compteur solidaire de l'appareil permet alors de "mesurer" l'intensité de la douleur.

Ce deuxième type d'algésimètre a l'avantage d'éliminer toute erreur de technique; on ne peut, comme avec l'algésimètre de HARDY, explorer un point douloureux précis, ce qui est en pratique sans importance.

Ces deux types d'algésimètre semblent donc d'emploi complémentaire.

Critère N° 5 : étude du volume de l'articulation

On appréciera le volume articulaire par la mensuration.

S'il existe un épanchement, nous notons le volume du liquide synovial obtenu par ponction; un examen cytologique, chimique et bactériologique du liquide est demandé.

Tous ces examens seront demandés de nouveau si l'épanchement intra-synovial se reproduit.

Critère N° 6 : étude de l'hyperthermie locale

Ce critère, surtout valable pour les arthrites, peut se rechercher de deux manières :

- soit à l'aide d'un thermomètre cutané : mesure comparative avec celle du côté opposé; le sujet étant en décubitus dorsal depuis 30 minutes et dans une chambre à température connue;

- soit à l'aide d'un thermocouple :

HOLLANDER, STONER et BROWN se sont intéressés à cette étude; ils utilisent un thermocouple introduit à travers un trocart dans l'articulation : les températures sont exprimées en degrés centigrades grâce à un potentiomètre électronique (là encore, températures mesurées sur le sujet au repos depuis 30 minutes, chambre à 22°). Un prélèvement du liquide synovial est éventuellement fait à cette occasion.

Cette étude a montré :

- que la température s'abaisse 24 heures après administration d'A.C.T.H. et de cortisone per os, et 6 heures après une injection intra-articulaire d'hydrocortisone;

- que la température est presque normale au 4ème jour de l'administration de ces médicaments;

- que l'abaissement de la température est parallèle à la diminution du nombre des éléments.

WRAMMER en Suède a repris cette étude et aboutit aux mêmes conclusions; il note cependant que pour 14 de ses malades, atteints d'ostéoarthrite sans épanchement synovial il existait au contraire une discrète élévation de la température intra-articulaire après administration locale de corticoïdes. Cette hyperthermie locale est beaucoup plus basse au départ que celle des autres malades de la série (soit 12 malades atteints de polyarthrite évolutive, et 26 autres atteints d'ostéoarthrite sans épanchement synovial).

Ce test, qui n'est pas de pratique courante, peut fournir un critère d'activité très précis de l'activité d'un médicament injecté dans une articulation nettement "inflammatoire".

Cette enquête, faite avant toute injection intra-articulaire, aura permis de définir des critères de base permettant de juger de l'efficacité et de la tolérance d'un médicament.

Les injections peuvent alors être prescrites et l'examen du malade devra comporter :

- lors de chaque injection intra-articulaire l'étude de :

  - l'amélioration subjective : critères 1 et 4,

  - les modifications objectives : critères 2, 3, 5 et 6,

  - l'existence éventuelle de "side effect" traduisant la diffusion du médicament,

  - la tolérance locale : existence ou non d'une recrudescence douloureuse dans les minutes ou les heures suivant l'injection du médicament dans l'article, associée ou non à une augmentation du volume de l'article, un œdème, une modification de la chaleur et couleur des téguments.

- en cours de série : amélioration à court terme :

  - durée de l'amélioration entre deux injections,

  - le "numéro" de l'injection à partir de laquelle l'amélioration est durable et permet d'envisager l'arrêt du traitement d'attaque et l'instauration du traitement d'entretien.

- en fin de série : amélioration à long terme :

  - on précise, par un examen complet, l'état de l'articulation, permettant de juger de l'amélioration obtenue;

  - on examine ensuite le malade à intervalles réguliers pour juger de la durée de l'amélioration.

Au terme de cette étude, le médicament peut être classé dans l'un des quatre groupes suivants :

- Médicament très efficace :
  - amélioration des signes subjectifs ou objectifs égale ou supérieure à 50 % ;
  - durant plus de 5 jours après chaque injection;
  - entraînant une rémission supérieure à 20 jours en fin de série.
- Médicament efficace :
  - amélioration modérée (30 à 40 %);
  - durant 5 jours au maximum pour chaque injection;
  - et avec rémission de 15 à 20 jours à la fin de la série.
- Médicament peu efficace :
  - amélioration inférieure à 30 % ;
  - durant moins de 5 jours après chaque injection;
  - entraînant une rémission complète inférieure à 7 jours.
- Médicament inefficace enfin :
  - amélioration n'excédant pas un jour après l'injection;
  - entraînant au total une rémission inférieure à 3 jours.

Ainsi, par cette technique d'étude, un médicament peut être jugé efficace ou non, bien ou mal toléré.

Ce jugement aura beaucoup plus de valeur si l'on adjoint à cette étude l'emploi des placebos.

LES PLACEBOS (du latin "placere" = plaire) sont des corps ne renfermant pas de principes actifs; leur action thérapeutique repose uniquement sur la suggestibilité du malade.

Tout médicament, quel qu'il soit, agit toujours par un double mécanisme :

- effet spécifique,
- effet de suggestion.

Pour juger de l'effet thérapeutique spécifique d'un médicament, il importe donc d'employer les placébos qui permettent de dissocier les deux effets.

L'effet placébo dépend de plusieurs facteurs :

1°) Le comportement du médecin vis-à-vis du malade :

D'une manière générale, le médecin aura d'autant plus tendance à réconforter son malade qu'il lui administrera un médicament doué d'une plus forte activité thérapeutique. Cette attitude, plus ou moins consciente, modifie beaucoup la suggestibilité du malade et, pour pallier cette cause d'erreur, les auteurs anglo-saxons ont proposé le double "blind test", méthode qui consiste à laisser ignorer au malade et à l'expérimentateur la nature du médicament administré.

2°) L'état psychique du malade :

Les malades sont plus ou moins suggestionnables, ce qui tient au degré de gravité de la maladie, au degré d'impotence et de douleur,

mais aussi au malade lui-même. Certains auteurs ont essayé de définir les sujets "placébo-résistants" et les sujets "placébo sensibles".

Ainsi, pour LASSAGNA, les sujets "placébo sensibles" seraient "plus émotifs, plus spontanés, plus reconnaissants, moins exigeants et plus coopératifs".

MORISON , poussant plus loin cette enquête trouve que les malades "placébo sensibles" ont un indice plus élevé de névrose et d'introversion, les malades "placébo résistants" ayant une tendance à la domination sociale.

Cette enquête nous paraît difficile, d'autant plus que l'effet placébo dépend de bien d'autres facteurs :

3°) Les modalités d'administration du placébo :

Les placébos réputés les plus actifs sont :

- les placébos colorés, ayant un goût amer, provoquant des effets secondaires;

- les placébos administrés par voie parentérale -puis en dragées, puis en comprimés- enfin, la voie rectale, la moins active de toutes. TRAUT et PASSARELLI, sur 436 malades souffrant d'affections rhumatismales variées ont obtenu une très nette amélioration par administration per os de placébo à 226 d'entre eux; l'administration de placébo par voie sous cutanée aux 200 malades "placébo résistants" a permis d'obtenir une amélioration chez 114 d'entre eux;

- l'ordre des séries est fondamental : MORISON a montré que la première série produit toujours une amélioration subjective très supérieure à celle obtenue par les séries suivantes et cela quel que soit le produit injecté par voie intra-articulaire.

Tels sont les facteurs de l'"effet placébo" dont l'action semble optimale sur les phénomènes douloureux, et dont le degré d'activité est jugé différemment selon les statistiques (les bons résultats oscillant entre 30 et 70 % des cas).

Une étude très précise de l'effet placébo a été faite à la Clinique Rhumatologique de l'Hôpital Cochin par LAUTOUT; cette étude montre que :

- si l'effet subjectif immédiat du placébo, administré en injection intra-articulaire est net (25 à 50 % de bons résultats pour les gonarthroses, 30 à 40 % de bons résultats dans les cas de genoux des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde);

- les placébos n'ont qu'une action fugace, n'excédant pas quelques jours, et partielle (10 à 50 % d'amélioration); l'effet retard est toujours nul.

Ces notions concernant les placébos montrent bien l'intérêt qu'il y a à les employer lorsqu'on veut étudier un médicament destiné aux injections intra-articulaires :

- En effet, les placébos permettent de mieux juger de l'effet spécifique du médicament, dont l'effet de suggestion risque d'être important, puisque ce produit :

- vise à diminuer l'élément douleur ,

- peut provoquer des effets secondaires,

- est enfin, par définition, administré par voie parentérale.

En pratique, plusieurs méthodes peuvent être employées :

- Une première méthode consiste à administrer du placébo à un premier groupe de malades, et le médicament à un deuxième groupe : l'activité thérapeutique spécifique du médicament se juge alors par comparaison. Cette méthode, souvent employée, pêche par un point important: on ne peut rassembler deux groupes de malades absolument homogènes et il existe des différences de suggestibilité individuelle; les malades rassemblés dans chaque groupe, s'ils ont les mêmes affections, ne peuvent avoir des maladies de gravité absolument identique.

- C'est pour cela que nous avons choisi une deuxième méthode qui consiste à étudier, sur le même malade , tout d'abord l'effet du placébo,puis celui du médicament;

Le malade reçoit tout d'abord deux injections de placébo (2 cm^3 chaque fois) à 5 ou 6 jours d'intervalle. On administre ensuite 4 à 5 injections intra-articulaires du médicament à 5 à 7 jours d'intervalle également; l'épreuve peut elle-même être faite de deux manières :

- soit injection intra-articulaire de liquide dépourvu de toute activité thérapeutique;

- soit simple piqûre synoviale, en faisant le simulacre d'injecter le médicament (la seringue étant vide); une deuxième série identique est pratiquée dès que l'amélioration s'estompe.

Cette méthode nous a permis, à nous aussi, de classer les malades en deux groupes :

- les malades "placébo résistants" : l'étude du médicament chez de tels malades prend alors une grande valeur,

- le deuxième groupe des malades améliorés par le placébo; il est alors plus délicat d'apprécier l'activité spécifique du médicament et l'on peut dire schématiquement que :

- si l'amélioration initiale obtenue par les placébos ne se maintient pas, le médicament est inefficace (il ne renforce pas l'action du placébo);

- si l'amélioration initiale persiste ou s'accroît, le médicament est alors jugé efficace et cette efficacité est appréciée par l'importance et surtout la durée de l'amélioration après la dernière injection intra-articulaire. Nous avons vu, en effet, que l'action des placébos ne dure que quelques jours.

L'activité thérapeutique du médicament ayant été reconnue et mesurée, il reste à la comparer à celle d'autres médicaments, tout spécialement les corticoïdes, injectés par voie intra-articulaire.

Une remarque mérite d'être faite : il existe une équivalence pondérale pour une même activité en ce qui concerne les corticostéroïdes administrés per os, mais il n'existe pas de travaux précis, étudiant la correspondance des doses des divers stéroïdes injectés dans une articulation (encore moins sur la correspondance des doses entre stéroïdes et acide 18 β glycyrrhétinique en préparation locale).

La comparaison des différences activités thérapeutiques entre stéroïdes, d'une part, et acide 18 β glycyrrhétinique d'autre part, est approximative.

On pourra injecter chez un même malade successivement dans deux articulations symétriques et également touchées par l'affection, tantôt le stéroïde pris comme valeur comparative, tantôt le médicament étudié. La diffusion du stéroïde, la diffusion éventuelle de l'acide 18 β glycyrrhétinique, viennent fausser les résultats; en effet, l'amélioration peut être constatée au niveau de deux articulations après injection d'une seule par un corticoïde

Il vaut mieux, après avoir classé les médicaments en 4 groupes : très efficace - efficace - peu efficace- sans activité thérapeutique, le

comparer aux autres médicaments, qu'une étude précédente a également rangés dans la même classification (COHEN).

Enfin, si le malade a déjà reçu des corticoïdes, on pourra comparer l'action respective de ces médicaments et du médicament en cours d'étude.

oCo

MODE d'ACTION du MEDICAMENT INJECTE DANS UNE ARTICULATION

L'activité thérapeutique du médicament ayant été reconnue et précisée, on peut, dans une deuxième étape, étudier son mode d'action. Cette étude comporte :

- l'examen des modifications du liquide synovial,
- l'étude des modifications histologiques de la synoviale,
- le devenir du médicament injecté par voie intra-articulaire et son mécanisme intime d'action. Au terme de cette étude, différents tests visant à mesurer l'activité du médicament peuvent être dégagés:

Modification du liquide synovial :

L'injection intra-articulaire d'un médicament anti-inflammatoire entraîne une réduction progressive du nombre des éléments et une diminution relative du nombre des polynucléaires (avec augmentation du taux des monocytes et des lymphocytes).

On constate une exacerbation de la douleur locale et une augmentation du nombre des éléments dans 10 % des cas.

Modifications histologiques de la synoviale :

HOLLANDER a montré que la synoviale se modifie sous l'effet des injections locales de corticoïdes :

Par des biopsies successives, il apparaît que :

- les fibroblastes deviennent plus nombreux,
- le tissu de granulation des franges synoviales s'efface,
- la vascularisation du tissu conjonctif diminue.

Cela ne s'observe qu'après un grand nombre d'injections.

Modifications physico-chimiques du liquide synovial :

1°) Nous avons vu les modifications du volume et de la température articulaire, critère souvent précis.

2°) Le pH du liquide synovial qui augmente dans les rhumatismes dégénératifs tend vers la normale au bout d'une dizaine de jours sous l'influence des corticostéroïdes.

3°) Les protéines totales et le rapport sérine/globuline diminuent.

4°) L'aminotripeptidase du liquide synovial, dont le taux est bas au cours des états inflammatoires, remonte 48 heures après l'injection locale d'hydrocortisone. Cet enzyme serait libéré par lyse leucocytaire (ZIFF).

5°) Les taux de la pepsine, de la cathepsine, de la trypsine, ne sont pas modifiés par l'injection locale d'hydrocortisone (VARTIO).

6°) Le taux d'acide sialique, augmenté dans le liquide synovial de sujets atteints de maladies inflammatoires rhumatismales, est peu modifié par l'injection intra-articulaire d'acétate d'hydrocortisone (WRAMMER).

7°) L'acide hyaluronique est modifié :

L'acide hyaluronique, formé par la combinaison d'acide glycuronique et de glucose amine, de poids moléculaire supérieur à 500.000 est disposé en longues chaînes ramifiées.

Sa dégradation expliquerait la diminution de la viscosité du liquide synovial dans les arthrites et au cours des poussées inflammatoires des arthroses (notions contreversées par HAMERMANN qui trouve la viscosité du liquide synovial normale au cours des polyarthrites rhumatoïdes).

Pour EGELIUS, JONSSON et SUNBLAD, l'acétate d'hydrocortisone ramène le taux d'acide hyaluronique presque à la normale en 2 à 4 jours après l'injection.

8°) Enfin, la perméabilité de la membrane synoviale est modifiée par l'injection intra-articulaire de corticoïdes.

Les travaux de WILSON, FAIRBANKS, Mac EWEN et ZIFF montrent, par chromatographie du liquide synovial, que les stéroïdes injectés dans un genou sont retrouvés 30 minutes après l'injection dans l'autre genou.

Les travaux de OKA portent sur la corticoïdémie plasmatique; elle atteint rapidement une flèche (en trois heures pour les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde); le retour à la normale se fait en 24 heures environ.

Par ailleurs, il est intéressant de comparer les corticoïdémies obtenues par administration per os, puis en intra-articulaires, de ces médicaments : 25 mg d'hydrocortisone per os aboutissent à une stéroïdémie identique à celle provoquée par 100 mg d'hydrocortisone injectés par voie intra-articulaire.

Ces travaux ont été confirmés par WARD, HENCH, MASON, SLOCUMB et POLLEY.

Ainsi, les corticoïdes injectés dans une articulation diffusent rapidement dans l'organisme.

Il est d'un intérêt considérable de doser et de comparer les taux de corticoïdémie obtenus par administration per os et par voie intra-articulaire. Tout corticoïde injecté dans une articulation et entraînant une corticoïdémie élevée doit faire réserver son emploi chez certains malades quand existe une contre indication à l'utilisation des corticoïdes par voie générale.

Cette diffusion à travers la membrane synoviale est très variable.

- Elle varie d'une part en fonction de la maladie.

HARRIS et collaborateurs ont étudié le taux d'élimination du sodium radioactif injecté dans les genoux de malades atteints de polyarthrites rhumatoïdes depuis au moins 3 mois et intéressant au moins 3 articulations. Le taux d'élimination (expérience sur 69 genoux) est identique à celui des sujets normaux pour les genoux peu atteints; par

contre, ce taux d'élimination s'élève, pour les genoux très atteints mais de façon très variable. Chez des sujets ayant un genou plus sévèrement atteint, l'élimination est la plus forte; enfin, l'élimination du sodium tend vers la normale après injection d'hydrocortisone intra-articulaire. Ce dernier élément pourrait constituer un test d'étude d'un médicament, destiné aux injections intra-articulaires.

- Par ailleurs, elle ne varie pas toujours en fonction de la nature et de l'état physique du médicament.

BUNIM montre que 10 heures après l'administration d'hydrocortisone (alcool libre), la stéroïdémie est de 300 micro grammes alors qu'elle est de 15 micro grammes s'il s'agit d'acétate d'hydrocortisone.

Cependant, récemment, SHARP dans une intéressante expérience montre que, pour certains stéroïdes, l'activité sur la perméabilité de la membrane synoviale est identique :

L'expérience a porté sur des lapins; les produits testés ont été : la cortisone, la bétaméthasone, la dexaméthasone, la prednisolone et la fluorohydrocortisone. On injecte ces différents produits successivement dans les articulations avec une certaine quantité de phénol sulfol phtaléïne. La perméabilité de la membrane est jugée sur la vitesse d'excrétion de la P.S.P. retrouvée dans les urines des lapins.

SHARP trouve une diminution de la perméabilité synoviale identique en intensité et en durée pour tous les produits employés, sauf pour la fluorohydrocortisone qui reste sans action. Il ne s'explique pas cette similitude d'action pour des produits par ailleurs aussi

différents par leurs propriétés anti-inflammatoires et sodorétentrices. Il rappelle que des travaux antérieurs (SAEFTER, BAEDER, BEGANY) avaient montré que la perméabilité de la synoviale chez le lapin :

- d'une part, diminue sous l'influence de l'A.C.T.H. et des hyaluronidases,

- d'autre part, que la cortisone inhibait l'action de ces deux derniers corps.

Toutes ces expériences sont valables pour des produits que l'on peut doser dans les humeurs. L'acide 18 β glycyrrhétinique ne peut être dosé par des méthodes chimiques simples. On peut le marquer au tritium radioactif, mais ce n'est pas une méthode courante, et l'on ne peut en pratique qu'apprécier un certain reflet de sa diffusion dans l'organisme.

On pourrait étudier le pouvoir anti-inflammatoire du liquide synovial dans lequel a été injecté le médicament; plusieurs prélèvements, faits à des intervalles déterminés, seraient injectés à des animaux de laboratoire, sur lesquels on aurait au préalable créé un œdème plantaire (par exemple par injection de kaolin) : l'existence ou non d'un pouvoir anti-inflammatoire de ces échantillons indiquerait simplement s'il persiste encore, après un laps de temps déterminé, dans l'articulation, une partie du médicament injecté.

Une autre technique consiste à rechercher s'il existe des effets secondaires après injection du médicament dans l'articulation. Dans le cas de l'acide 18/3 glycyrrhétinique, on peut étudier les effets sodo-rétenteurs et hypokalémiants du médicament, ce que nous avons réalisé dans cette étude.

Au terme de cet exposé, essayent de définir une technique d'étude d'un médicament administré par voie intra-articulaire, nous dégagerons certains critères :

- les uns sont d'ordre clinique :

1 - la douleur articulaire,

2 - l'étude du jeu articulaire et le degré d'invalidité éventuelle,

3 - la douleur mesurée par algésimétrie,

4 - les variations de volume de l'article,

5 - les variations de la température locale.

Tous ces critères étant jugés comparativement aux effets placébo,

- d'autres sont d'ordre indirect :

1 - modifications cytologiques du liquide synovial,

2 - modifications histologiques de la synoviale,

3 - modifications du pH du liquide synovial,

4 - enfin, d'autres examens plus particuliers pourraient servir de tests :

- dosage de l'aminotripeptidase,

- dans le cas de corticoïdes : étude comparée des corticoïdémies obtenues après administration du médicament per os et en intra-articulaire.

- pour l'acide 18 β glycyrrhétinique, étude du pouvoir sodo-rétenteur et hypokalémiant.

Les critères d'ordre clinique, et certains critères d'ordre indirect ont été employés pour cette étude de l'acide 18 glycyrrhétinique.

oOo

L'ACIDE 18 β GLYCYRRHETINIQUE

ETUDE PHYSICO - CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE et BIOLOGIQUE du MEDICAMENT

CONSTITUTION CHIMIQUE DE L'ACIDE GLYCYRRHETINIQUE

L'acide 18 β glycyrrhétinique est un triterpène obtenu par hydrolyse de l'acide glycyrrhézinique, ou acide diglucopyranosiduronique-glycyrrhétinique. L'hydrolyse donne :

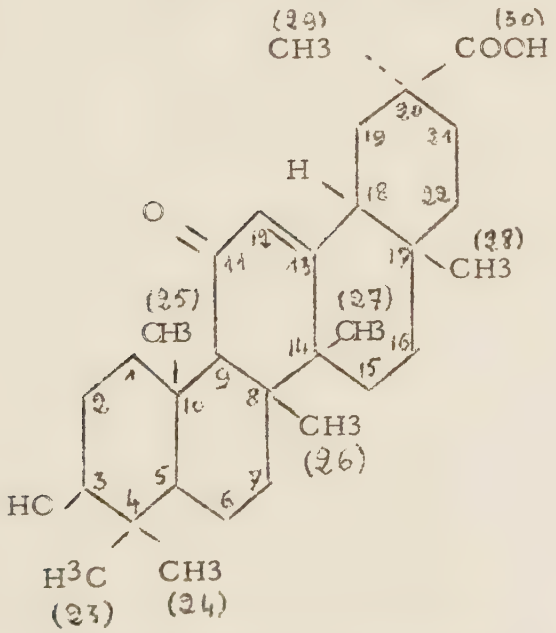
- 2 molécules d'acide glycuronique,
- ainsi que l'aglycone qui est l'acide glycyrrhétinique.

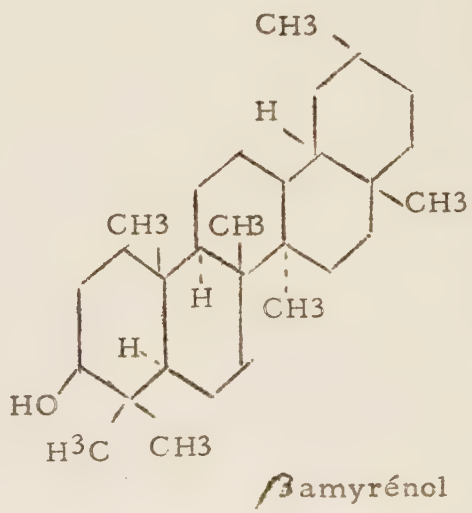
- L'acide glycyrrhézinique a été extrait du "glycyrrhiza glabra" en 1921 par KARRER et CHAO.

- La structure définitive de l'acide glycyrrhétinique a été établie en 1943 par RUTZICKA, GEGER et INGOLD.

La formule brute est : C 30 . H 46 . 04

La formule développée est la suivante :





β amyrénol

Selon une autre terminologie, l'acide glycyrrhétinique peut être considéré comme un dérivé du β amyrénol.

Il existe deux isomères principaux, et selon la position en cis ou en trans de l'hydrogène 18, on distingue :

- l'acide 18-β-glycyrrhétinique en position cis,
- l'acide 18-γ-glycyrrhétinique en position trans.

Le produit soumis à notre étude est l'acide 18-β-glycyrrhétinique, dont le poids moléculaire est égal à 470,70 g.

L'analyse élémentaire donne :

- 76,5 % de carbone,
- 9,85 % d'hydrogène,
- 13,60 % d'oxygène.

Ce corps a les constantes physiques suivantes :

- point de fusion : 291°,
- pouvoir rotatoire (à 2 % dans le chloroforme) est de 155°
- sa longueur d'onde d'absorption maxima en lumière ultra-violette est de 2.500 Angström.

Il est soluble dans divers milieux :

- alcool,
- dioxane,
- chloroforme,
- acide acétique,
- propylène glycol,
- polyéthylène glycol 400.

Il est insoluble dans l'éther de pétrole et dans l'eau.

La préparation destinée aux injections intra-articulaires, a été faite à partir d'acide glycyrrhétinique 18 β dissout dans le propylène glycol et reprécipité dans l'eau distillée.

Elle se présente sous la forme d'une suspension blanche dont la concentration est à 2,5 % : chaque ampoule contient 5 cm^3 de la préparation, soit 125 milligrammes d'acide 18-β-glycyrrhétinique :

Chaque cm^3 que l'on injecte renferme donc 25 milligrammes de produit.

Outre le produit actif, la préparation renferme les éléments suivants :

- propylène glycol : 45 millilitres,
- alcool benzylique : 1,80 millilitre,
- eau : q. s. pour 200 millilitres,
- tween : 1,50 millilitres,
- chloramphénicol : 0,40 grammes.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

La toxicité de l'acide 18 β glycyrrhétinique a été étudiée par FINNEY et WILKINSON sur des souris albinos des deux sexes, de 18 à 22 grammes.

- L'administration per os de 610 mg/Kg entraîne une pâleur des extrémités, une dépression respiratoire, mais n'a pas d'effet léthal.

- La dose léthale est de 308 mg/Kg lorsque le produit est injecté par voie intra péritonéale :

- la dose léthale ne peut être précisée par injection sous cutanée du produit car la quantité à administrer serait si grande que l'expérience est impossible en utilisant la voie sous cutanée.

- L'administration per os de 10 à 20 mg/Kg par jour du médicament pendant quatre semaines, est parfaitement supportée. Elle n'entraîne pas de lésion histologique; l'étude des surrénales ne montre pas d'atrophie, mais seulement une discrète augmentation de la teneur en lipides de la zone glomérulée. Cet effet est comparable à celui de l'administration de fortes doses de désoxycorticostérone à l'homme.

L'étude de la toxicité du produit a été étendue à d'autres animaux de laboratoire, avec des résultats identiques :

- le produit est atoxique sur le système nerveux autonome, cardio vasculaire et respiratoire du chat; il a peu d'action sur le tractus gastro intestinal du lapin, sur l'appareil urinaire du rat, chez lequel on note un effet sodo rétenteur net (FINNEY et WILKINSON).

L'acide 18 β glycyrrhétinique s'avère donc peu toxique, la dose léthale exacte n'ayant pu être déterminée que par injection intra-péritonéale chez la souris.

oOo

L'acide 18-β-glycyrrhétinique exerce une activité bactériostatique :

BENIGNI et FRANCO ont montré que l'acide 18-β-glycyrrhétinique exerce une activité bactériostatique plus marquée et plus étendue que ses dérivés (en particulier l'isomètre 18 α et l'acide glycyrrhizique sont à peu près dépourvus d'activité bactériostatique).

L'isomètre β provoque, par contre, l'apparition de halos de 10 à 15 mm au maximum sur :

St. auréus (Oxford)
C. diphteriae
B. anthracis
Ps. aeruginosa
Para tuberculeux

des halos plus réduits pour str. faecalis, et encore plus petits pour str. hémolyticus, sh. flexner, et esch. Coli.

L'activité antimycosique est nulle.

L'action biologique de l'acide 18-β-glycyrrhétinique est variée:

Le produit inhibe le métabolisme de la progestérone et de la D.C.C.A. comme l'a montré ATHERDEN in vitro avec un homogénat de foie de rat.

Il n'exerce pas d'effet glucocorticoïde :

- d'une part, il ne modifie pas la glucogénèse hépatique chez la souris, contrairement aux corticoïdes (expérience de HEMS),

- d'autre part, il n'augmente pas le temps de survie de la souris surrénalectomisée ou soumise au test du froid comme l'ont montré WENZEN et EMICK ; FINNEY, SOMERS et WILKINSON ; d'ARCY, KELLETT et SOMERS.

L'acide 18-β-glycyrrhétinique exerce cependant une activité anti-inflammatoire puissante : (FINNEY et SOMERS)

- 1 - le produit injecté par voie sous cutanée réduit la formation du tissu granulomateux chez le rat (test au pellet de coton),

- l'hydrocortisone a la même activité à dose dix fois moindre,

- 2 - l'injection de 5 mg/Kg en sous cutanée supprime la réaction à la tuberculine chez le cochon d'Inde sensibilisé au B.C.G. On obtient à peu près le même résultat avec 4 mg/Kg de cortisone.

- 3 - action anti-inflammatoire identique à celle de l'hydrocortisone (mais à des doses 10 fois plus fortes) sur le test de l'œdème de la patte du rat au formol;

- 4 - action également comparable à celle de l'hydrocortisone (mais là encore à dose 10 fois plus forte) sur le test au granulome pounch de SEYLE.

L'acide glycyrrhétinique diminue la réaction exsudative et la formation de tissu granulomateux; il ne se forme pas de nécrose.

Des résultats analogues ont été retrouvés au Centre de Recherches sur les Maladies Ostéo-articulaires de l'Hôpital Cochin :

D'après les expériences de BROUILHET, il ressort que l'acide 18-β-glycyrrhétinique peut être considéré comme un anti-œdémateux puissant, supérieur à la delta-cortisone.

Par contre, il n'a jamais pu être mis en évidence une action sur les phénomènes cellulaires de l'inflammation.

L'acide glycyrrhétinique ayant, comme nous le verrons, un effet DOKA LIKE, l'action anti-œdémateuse de ce produit est peut-être liée à l'effet DOCA LIKE, car pour SAXEMA, la désoxycorticostérone, comme les corticoïdes, agirait sur la composante vasculaire de l'inflammation en augmentant le tonus des capillaires.

L'effet DOKA LIKE de l'acide 18 β glycyrrhétinique a été mis en évidence chez des malades hospitalisés à la Clinique de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin :

L'administration du médicament, per os, à des malades témoins a montré l'effet sodo-rétenteur net du médicament :

Observation N° 1 : Monsieur P..., est hospitalisé pour spondylysthésis. On prescrit à titre expérimental 1 gramme par jour d'acide 18-β-glycyrrhétinique durant 5 jours; le médicament est nettement sodorétenteur, comme en témoignent les courbes (page 41)

L'effet DOCA LIKE a été utilisé pour équilibrer 2 malades atteints de maladie d'Addison, comme en témoignent les deux observations suivantes :

Observation N° 2 :

Madame C... est atteinte de maladie d'Addison, masquant une hypertension préexistante et s'accompagnant d'arthrites tuberculeuses bilatérales des poignets. On administre, per os, à la malade, en association à un régime comportant 5 grammes de sel par jour, 20 mg d'hydrocortisone par jour et de l'acide 18-β-glycyrrhétinique. Celui-ci est administré à la dose de 500 à 750 mg par jour durant 3 semaines, puis 1 gramme par jour pendant 10 jours. On diminue ensuite les doses pour aboutir, à la sortie de la malade, à la dose de 250 mg par jour.

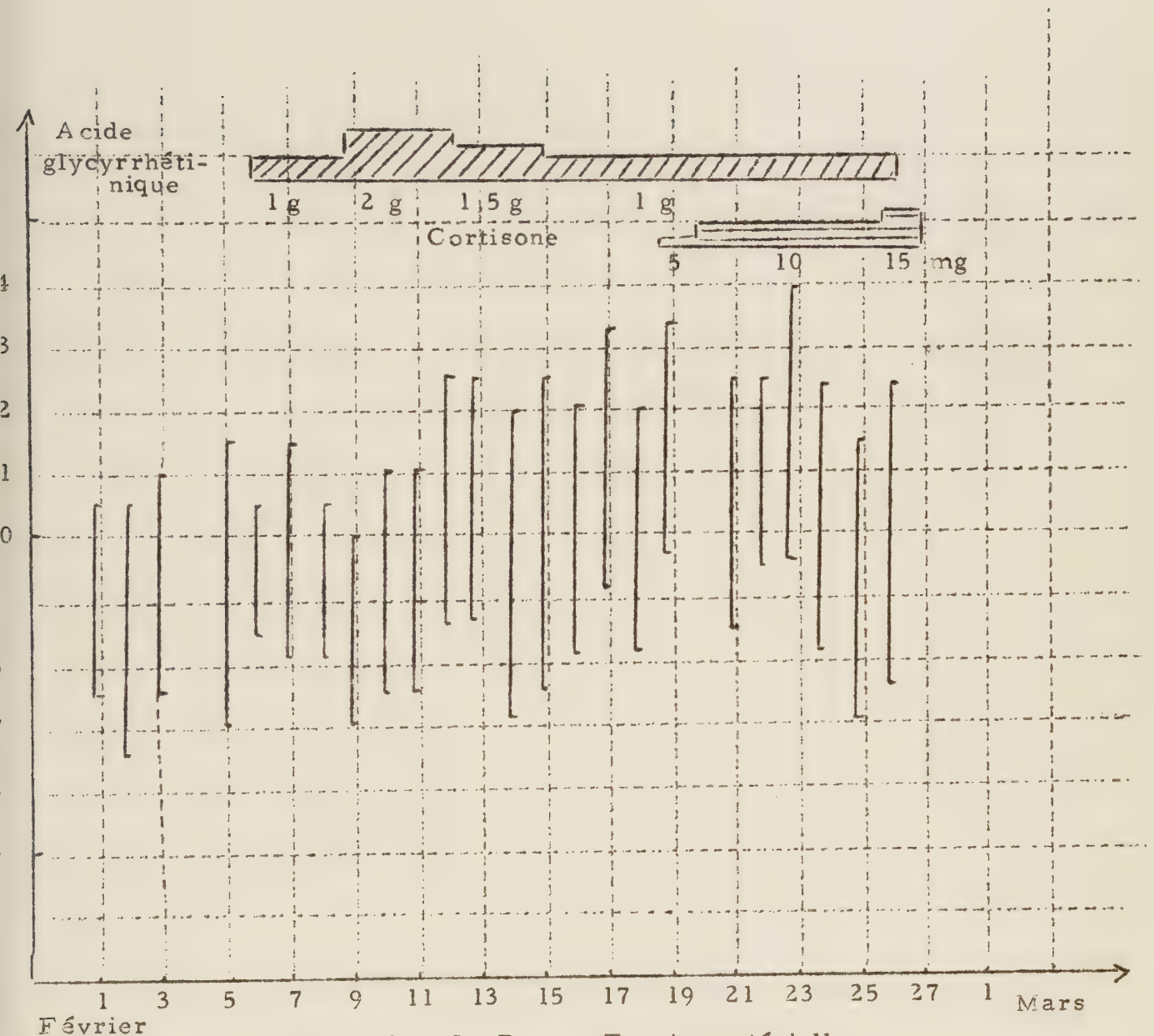
Durant l'hospitalisation : le poids de la malade est resté stationnaire entre 52 Kg 500 gr et 53 Kg 500 gr. L'état général est resté excellent. La tension artérielle, par contre, est restée instable durant 2 mois, variant de 11-7 à 18-7, avec au départ un pic hypertensif à 18, le lendemain de l'ingestion de 1 gramme du médicament, ce qui conduit à diminuer les doses. Les électrolytes sanguins et les autres constantes urinaires sont restés stables; les électrolytes urinaires et la diurèse n'ont été modifiés que très légèrement.

Observation N° 3 :

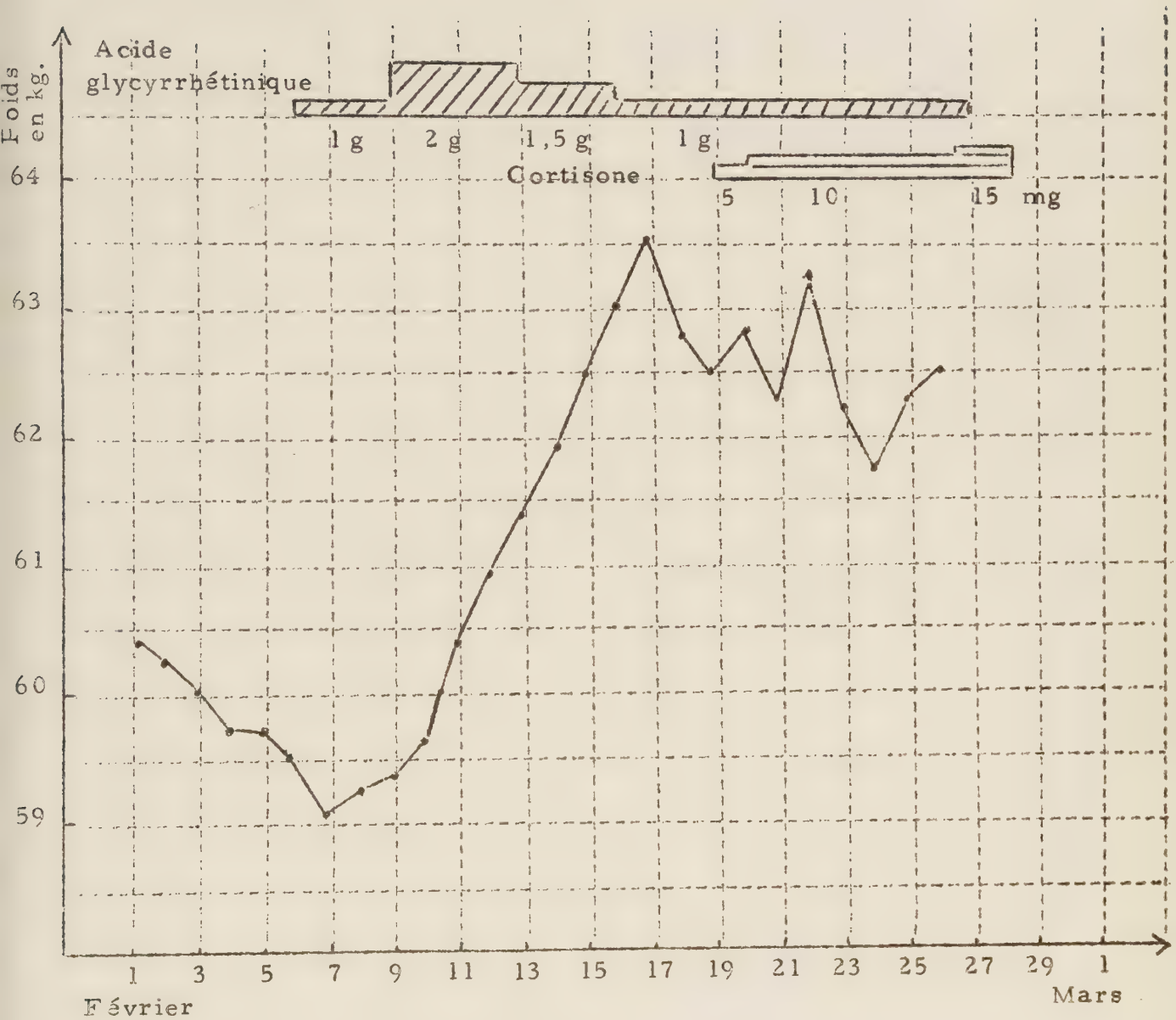
Monsieur Le B... atteint de maladie d'Addison depuis 1940, ce qui a nécessité son hospitalisation pour rééquilibration, reçoit, per os, en août 1958 : 15 mg par jour d'hydrocortisone, un régime comportant 5 grammes de sel, et de l'acide 18-β-glycyrrhétinique (1 g par jour durant 3 jours, 2 grammes par jour durant 4 jours, 1,5 gr. par jour durant 3 jours, 1 gramme par jour durant 11 jours).

L'équilibre de sa maladie a été réalisé : bon état général; tension artérielle-Poids et ionogrammes peu modifiés (courbes pages 35 à 40)

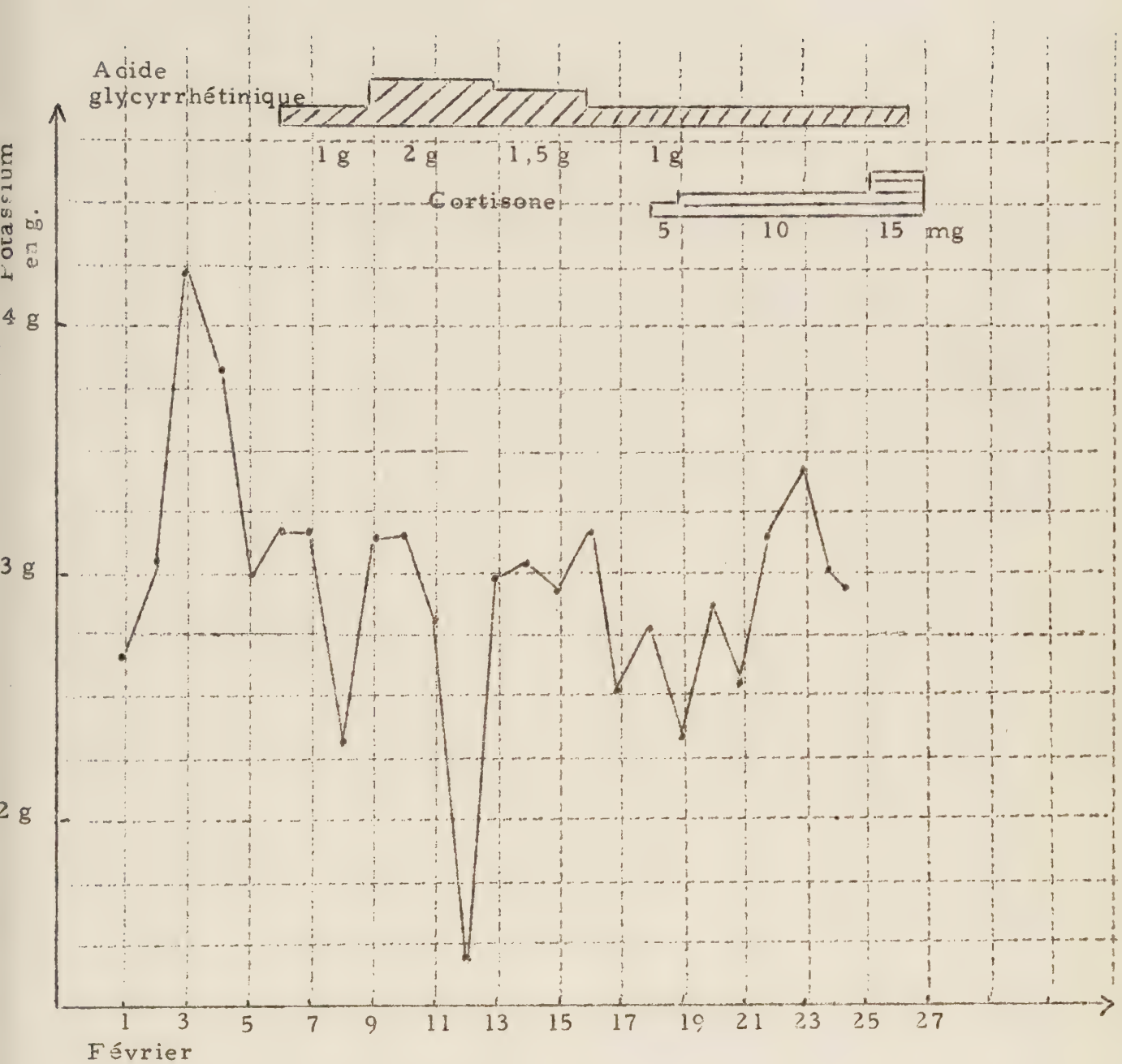
Cet effet sodorétenteur a aussi été mis en évidence lors de l'injection du médicament par voie intra-articulaire. Il a permis de juger, comme nous le verrons, de la diffusion du médicament injecté.



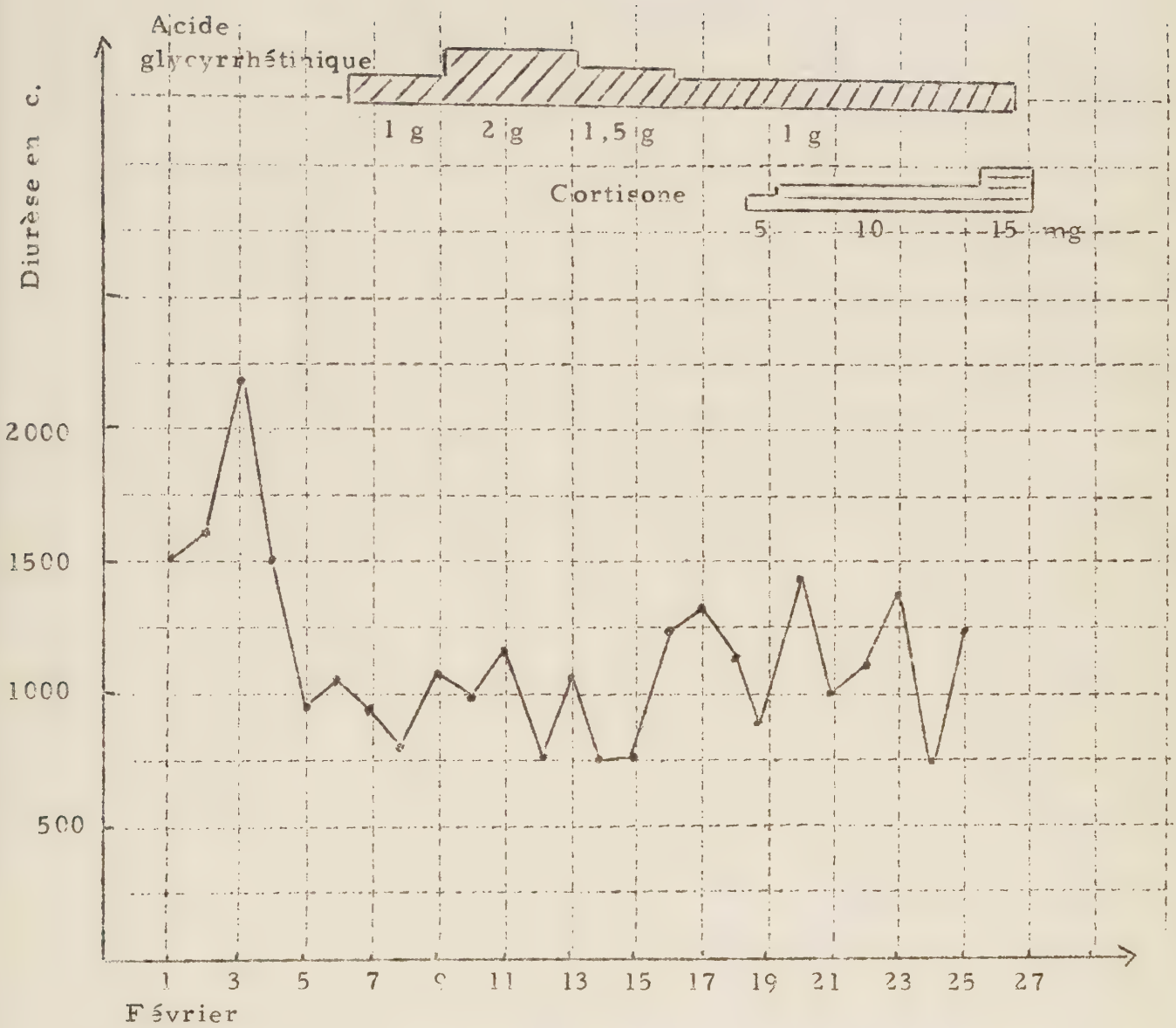
Monsieur Le B... : Tension artérielle



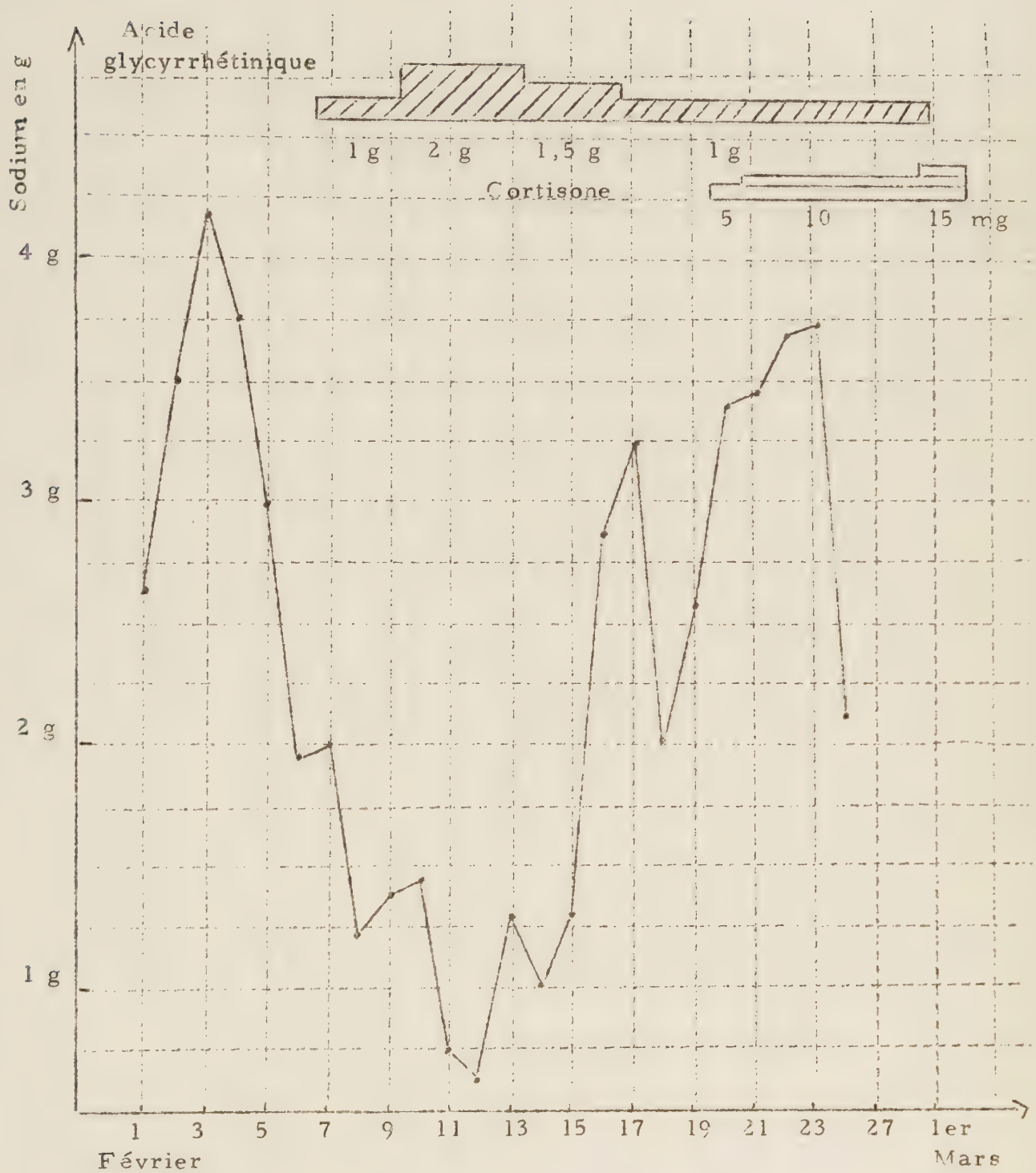
Monsieur Le B.... Poids



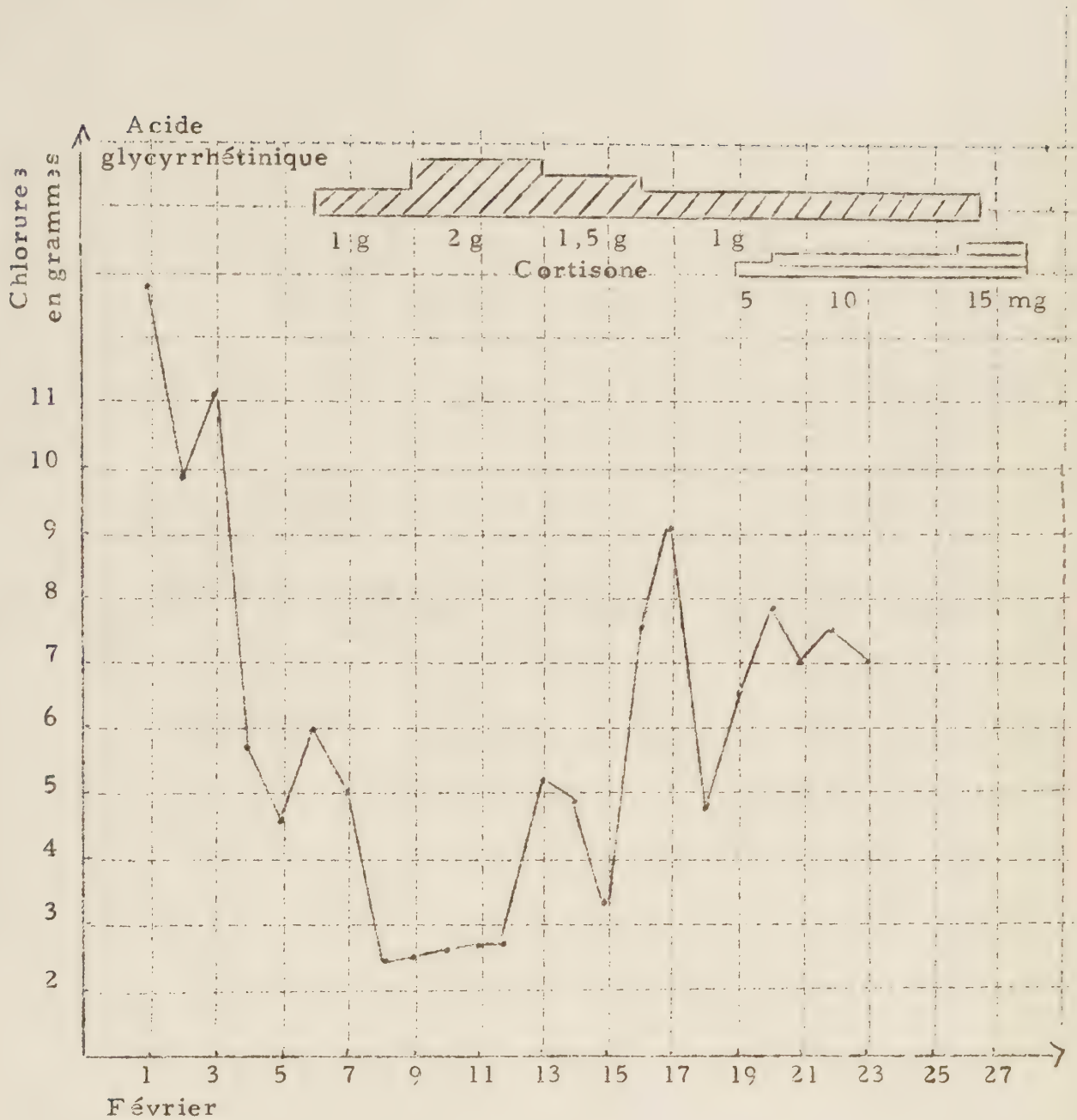
Monsieur Le B... Excrétion en Potassium



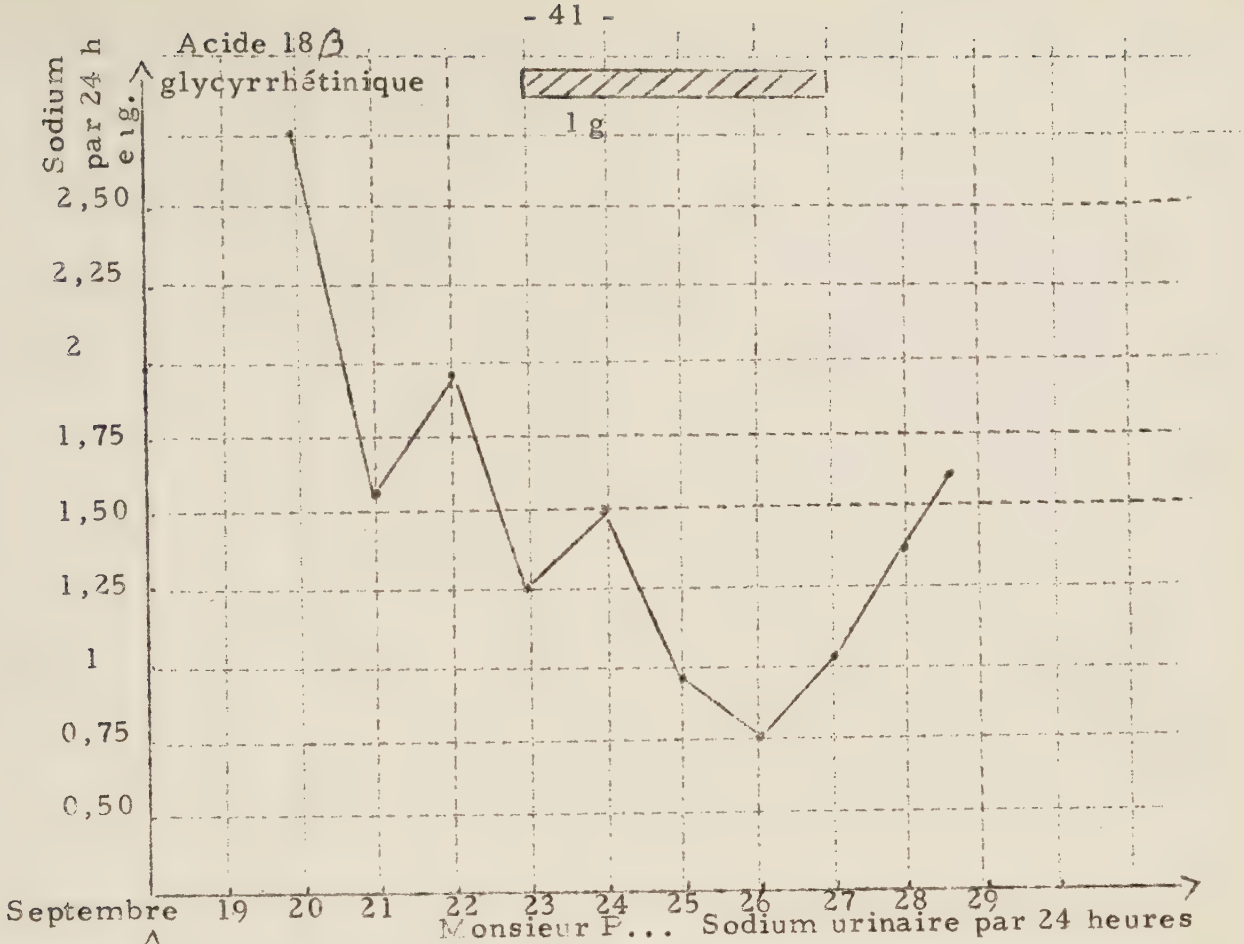
Monsieur Le B... Diurèse



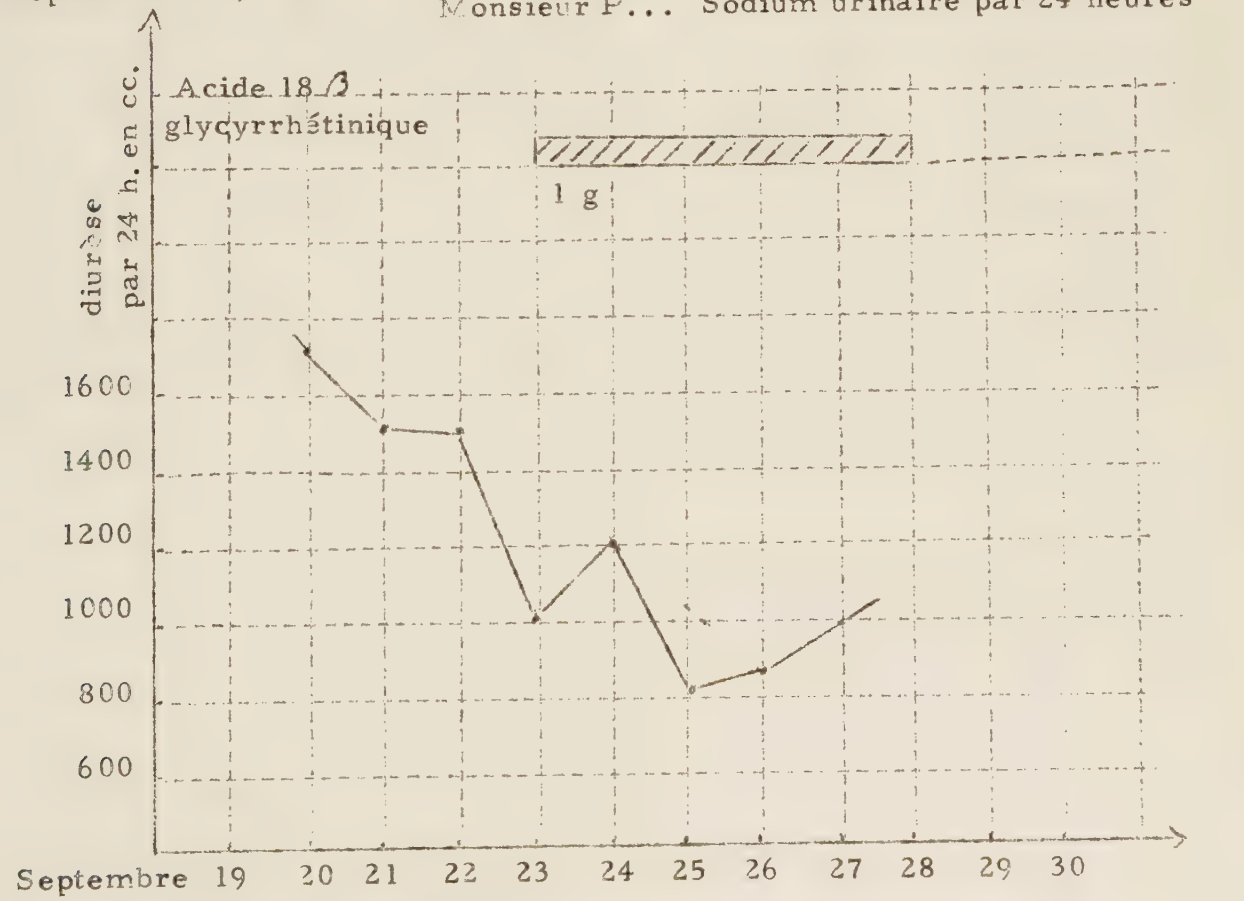
Monsieur Le B... Excrétion de sodium



Monsieur L e B... Excrétion de chlorores



Monsieur F... Sodium urinaire par 24 heures



Monsieur F... Diurèse par 24 heures.

Conclusion :

Les propriétés DCKA LIKE de l'acide 18-β -glycyrrhétinique sont gênantes pour son utilisation dans le traitement de l'inflammation. C'est pour cela que l'on a essayé de mettre au point des dérivés ayant perdu ces propriétés DOCA-LIKE tout en gardant les propriétés anti-œdémateuses de l'acide 18 β glycyrrhétinique; tous ces dérivés ont des propriétés anti-œdémateuses inférieures à celles de l'isomère 18 β, qu'il s'agisse du dérivé acétylé en 3, de l'ester méthylique de l'acide glycyrrhétinique, ou de l'acide glycyrrhétinique acétylé.

L'acide glycyrrhétinique et le glycyrrhizinate d'ammonium administrés per os sont mal absorbés par l'appareil gastro-intestinal; le marquage de ces corps par le tritium radio actif montre que l'élimination dans les fécés atteint 98 % ; une petite quantité est éliminée dans les urines (CARLAT, MARGRAF, WEATHERS et WEICHSELBAUM). L'insolubilité de l'acide 18-β-glycyrrhétinique dans l'eau explique peut-être sa très faible résorption intestinale.

Les propriétés DOCA-LIKE et la faible résorption intestinale de l'acide 18-β -glycyrrhétinique et de ses dérivés ne permettent pas l'utilisation de ces produits par voie générale comme anti-inflammatoire. Cela met en évidence l'intérêt que revêt l'étude de l'action anti-inflammatoire de l'acide 18-β-glycyrrhétinique, administré par voie intra-articulaire.

oOo

L'ACIDE 18-β -GLYCYRRHETINIQUE

ETUDE CLINIQUE

Les propriétés thérapeutiques de l'acide 18-β-glycyrrhétinique injecté par voie intra-articulaire avaient déjà fait l'objet d'une étude portant sur cinq cas : un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde, les quatre autres souffrant de gonarthrose.

Voici le résumé de cette expérimentation :

Observation N° 1 : Madame B...

diagnostic : polyarthrite rhumatoïde :

Cette malade est atteinte, depuis 1941, d'une polyarthrite rhumatoïde, discrètement inflammatoire (vitesse de sédimentation : 29 mm. à la 1ère heure), mais douloureuse et invalidante.

Deux injections d'acide 18-β-glycyrrhétinique, faites au niveau de chaque genou par voie intra-articulaire à 7 jours d'intervalle, provoquent une recrudescence de la douleur articulaire : cette recrudescence survient immédiatement après la 1ère injection, dure 2 jours et n'est pas suivie d'amélioration clinique.

Observation N° 2 : Madame Z...

diagnostic : gonarthrose droite

Une injection d'acide 18-β-glycyrrhétinique faite par voie intra-articulaire entraîne une recrudescence douloureuse immédiate, importante, pendant 12 heures. Il n'y a pas d'amélioration des signes fonctionnels; une injection intra-articulaire de 1 cm^3 d'hydrocortisone faite une semaine après est suivie d'une regression très nette de la gonalgie durant deux semaines.

Observation N° 3 : Monsieur Le G...

diagnostic : gonarthrose bilatérale

L'acide 18-β-glycyrrhétinique est injecté simultanément dans chaque article. Une recrudescence douloureuse discrète survient presque immédiatement, et dure 24 heures; elle n'est pas suivie d'amélioration clinique.

Observation N° 4 : Madame C...

diagnostic : gonarthrose gauche

L'acide 18-β-glycyrrhétinique est bien toléré (réaction douloureuse discrète durant quelques minutes), mais inefficace.

Observation N° 5 : Monsieur C...

diagnostic : gonarthrose bilatérale

Cinq injections par voie intra-articulaire d'acide 18-β -glycyrrhétinique sont faites simultanément dans chaque article à 7 jours d'intervalle; une recrudescence de la douleur locale survient lors de la 2ème injection; elle dure 2 jours et s'accompagne d'une hyperthermie locale et d'une fébricule à 38°; les autres injections intra-articulaires sont bien tolérées; la douleur articulaire et l'impotence fonctionnelles régressent après la 2ème injection : cette amélioration des signes fonctionnels dure 3 semaines.

L'acide 18-β -glycyrrhétinique injecté par voie intra-articulaire chez cinq malades est donc souvent mal toléré par l'article, et d'efficacité inconstante.

Nous avons repris cette étude, portant sur deux groupes de malades:

- un 1er groupe de malades hospitalisés (12 cas),

- un 2ème groupe de malades soignés à la consultation de rhumatologie (17 cas).

Les injections d'acide 18-β -glycyrrhétinique sont faites au niveau de l'articulation du genou "l'articulation la plus facile à atteindre avec certitude" (COSTE), par voie sous rotulienne ou latéro-rotulienne. Toutes les injections sont faites par le même expérimentateur, à raison d'une injection tous les 6 jours, et de 2 cc à chaque injection. L'étude du pouvoir sodo rétenteur et hypokaliémiant de l'acide 18-β-glycyrrhétinique, les modifications cytologiques et chimiques du liquide synovial ont été recherchés chez un groupe de malades; la technique des placébos a été utilisée chez la majorité des malades.

1er GROUPE : MALADES HOSPITALISÉS

Observation N° 6 : Monsieur Louis M...

Ce malade est atteint, depuis 1952, d'une spondylarthrite ankylosante à potentiel inflammatoire modéré, actuellement peu douloureuse mais très invalidante : le rachis est rigide, les hanches sont enraidies (la flexion est cependant discrètement conservée). Les genoux, légèrement douloureux à la palpation, d'aspect non inflammatoire, ont une extension presque normale, mais une flexion limitée. La marche est difficile (avec des cannes), limitée à un rayon de 200 mètres. L'examen radiologique montre un pincement bilatéral de l'interligne articulaire fémoro-tibial, ainsi qu'une déminéralisation des épiphyses au niveau des genoux; il existe une coxite bilatérale. La vitesse de sédimentation est à 37 mm à la première heure (37 - 66 - 111). On prescrit de la butazolidine (500 mg par jour), per os, des injections intra-articulaires d'hydrocortisone dans chaque genou et dans les hanches; les jointures enraidies sont rééduquées.

L'acide 18-β-glycyrrhétinique est injecté dans les articulations des genoux : (5 injections intra-articulaires dans le genou droit - et 4 injections dans le genou gauche).

Le résultat du traitement se juge essentiellement en fonction du gain d'amplitude obtenu pour les mouvements des genoux, car l'élément douloureux, peu important, ne peut servir de critère. C'est ainsi que :

- à son entrée dans le service (25 octobre 1962) :
  - l'extension des genoux droit et gauche est de 15 degrés,
  - la flexion est de 120 degrés pour le genou droit et 110 degrés pour le genou gauche;
- avant l'essai de l'acide 18-β-glycyrrhétinique (le 16 décembre 1962) :

l'impotence fonctionnelle a déjà regressé; l'examen clinique des articulations met en évidence :

- pour le genou droit : une extension normale, donc un gain de 15 degrés et une flexion de 130 degrés, donc un gain de 10 degrés;
- pour le genou gauche : une extension de 5 degrés, donc un gain de 10 degrés, et une flexion de 140 degrés, donc un gain de 30 degrés.

Après l'administration de l'acide 18-β-glycyrrhétinique, il existait un gain de 10 degrés pour la flexion du genou droit; par contre la mobilité du genou gauche reste inchangée.

Conclusions :

L'administration d'acide 18-β-glycyrrhétinique a été prescrite alors que la mobilité articulaire des genoux était déjà très améliorée grâce au traitement antérieur. L'injection intra-articulaire d'acide 18-β-glycyrrhétinique n'a pas amélioré le jeu articulaire des genoux de ce malade comme en témoignent les courbes ci-jointes (voir page 49).

Observation N° 7 : Madame Alexandrine B...

Cette malade est atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde depuis 17 ans, s'accompagnant de destructions articulaires importantes; elle est traitée d'abord par les sels d'or et la phénylbutazone, puis depuis 12 ans par la prednisone à la dose de 10 mg par jour; les antimalariques de synthèse sont administrés depuis 1959 à la malade. Ces traitements n'ont qu'une efficacité modérée : la malade est grabataire; il existe un état de surcharge cortisonique net; l'examen histologique met en évidence des lésions ostéoporomalaciques; la vitesse de sédimentation est aux alentours de 25 mm à la première heure.

Les genoux sont de volume normal, d'aspect non inflammatoire, douloureux spontanément, et lors des mouvements qui sont d'amplitude normale; la marche est limitée à un rayon de quelques mètres.

L'acide 18-β-glycyrrhétinique est injecté dans l'articulation de chaque genou (5 injections pour chaque article). Ces injections ne sont pas efficaces : la malade continue à souffrir de ses genoux, malgré une légère atténuation du potentiel inflammatoire de la maladie (la vitesse de sédimentation passe de 25 mm à la première heure au début des injections, à 15 mm à la première heure à la fin du traitement). On ne note pas de réaction d'intolérance; des injections intra-articulaires d'hydrocortisone avaient abouti à une discrète régression des douleurs, quelques années auparavant.

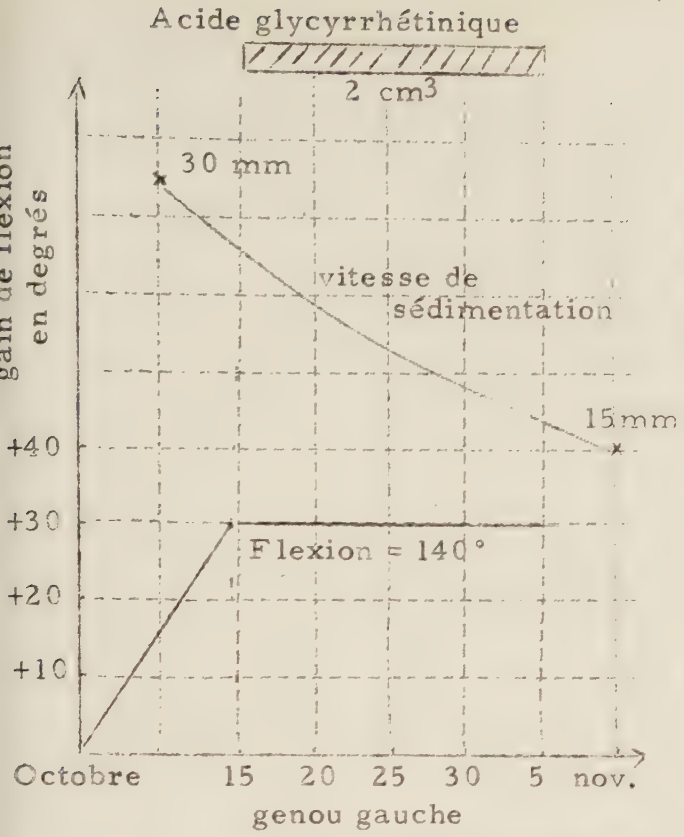
Observation N° 8 : Monsieur Lucien S...

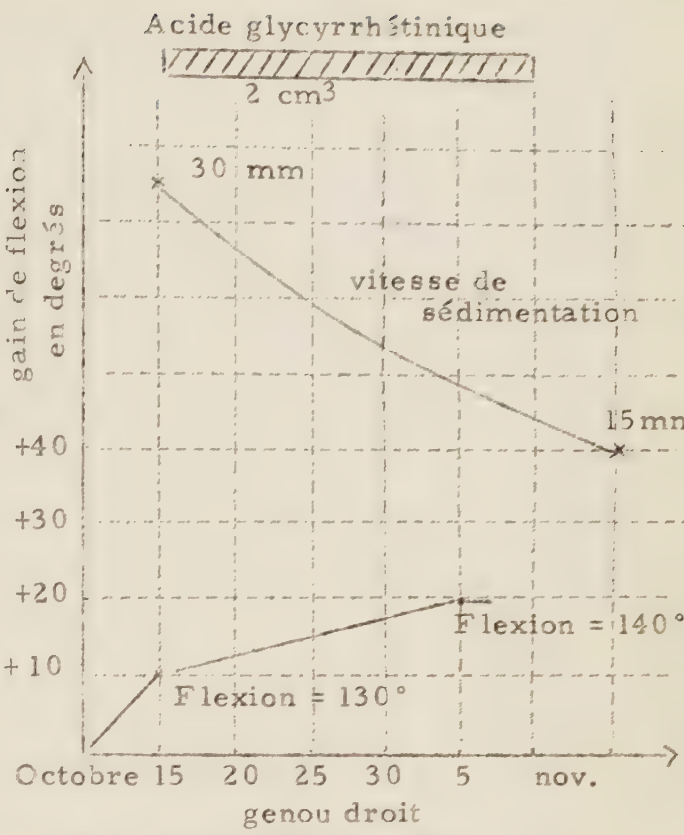
Ce malade est atteint, depuis 1962, d'une polyarthrite avec psoriasis, atteignant les chevilles, les genoux, les coudes, les épaules; les arthralgies sont intenses; la marche n'excède pas quelques pas. Le potentiel fortement inflammatoire de la maladie (vitesse de sédimentation supérieure à 100 mm à la première heure) conduit à prescrire la corticothérapie par voie générale, associée aux antimalariques de synthèse).

Les genoux sont très douloureux, à l'occasion des mouvements et au repos (il existe des douleurs nocturnes insomniantes); la flexion du genou droit est limitée à 120 degrés et à 140 degrés pour le genou gauche.

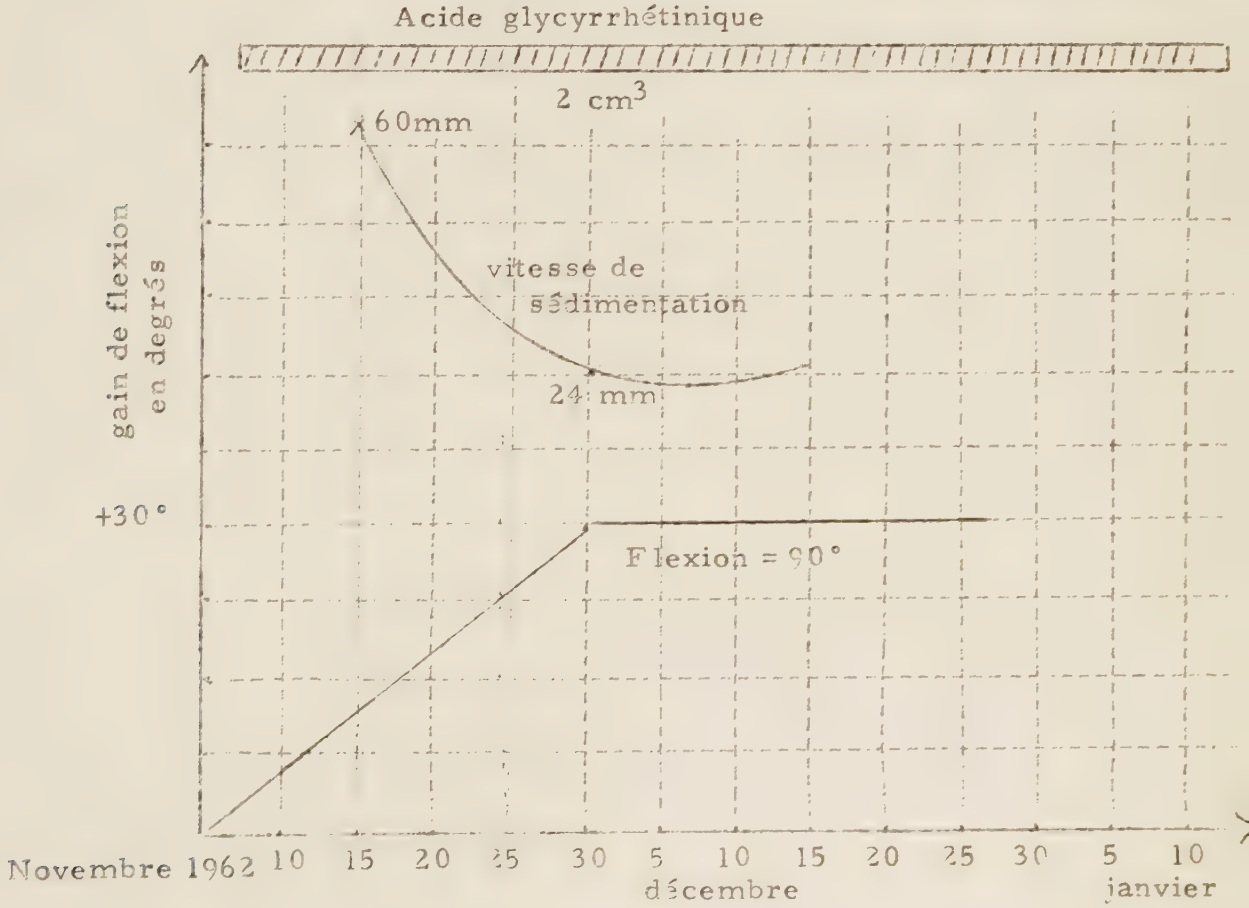
12 injections d'acide 18-β-glycyrrhétinique sont faites (6 dans chaque genou simultanément).

Ces injections sont bien tolérées, mais n'apportent aucun soulagement au malade. L'impotence fonctionnelle et les arthralgies restent inchangées, malgré une légère diminution du potentiel inflammatoire de la maladie durant les injections.





Monsieur Louis M... Gain de flexion des genoux.



Madame Yvonne L... Gain de flexion (2 genoux)

Observation N° 9 : Monsieur C...

Ce malade est atteint d'une polyarthrite avec psoriasis, touchant les articulations sacro-iliaques et les genoux. Les arthralgies sont importantes, permanentes, à recrudescence matinale, limitant fortement les mouvements, en particulier la marche; les genoux sont douloureux spontanément et lors des mouvements qui sont d'amplitude normale; la vitesse de sédimentation est discrètement augmentée. Un traitement per os, associant les antimalariques de synthèse et les corticoïdes est alors prescrit.

L'acide 18- β -glycyrrhétinique est injecté simultanément chaque fois dans l'articulation de chaque genou (4 injections pour chaque article). Les résultats sont très favorables : la regression des douleurs débute dès la deuxième injection, se complète à la fin du traitement : le malade ne souffre presque plus, peut marcher davantage et plus facilement. Cette amélioration n'est pas en rapport avec une éventuelle regression de l'inflammation rhumatismale car la vitesse de sédimentation reste inchangée (20 mm à la première heure); l'amélioration durera un mois et demi.

L'efficacité du médicament est donc importante. Elle est comparable à celle de l'acétate de Méthyl-6-Δ-1-hydrocortisone (depomédrol) antérieurement prescrite (6 injections).

Observation N° 10 : Madame Louise D...

Madame Louise D... âgée de 63 ans, est atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde (lupique) ayant débuté en 1929, touchant les poignets, les mains, les articulations tibio-tarsiennes, les genoux et les coudes. Ces articulations sont douloureuses. La vitesse de sédimentation est à 40 mm à la première heure (40 - 76) à son entrée dans le Service. Il existe un empâtement diffus au niveau du genou droit, sans réaction hydarthrodiale, sans rougeur ni hyperthermie locale. Les radiographies mettent en évidence une raréfaction osseuse des épiphyses avec pincement de l'interligne articulaire fémoro-tibial. La malade est traitée par la corticothérapie, per os, et la vitesse de sédimentation est à 26 mm/1ère h. à la fin de l'hospitalisation.

L'acide 18- β -glycyrrhétinique est injecté dans l'articulation de chaque genou. Ces injections sont mal supportées : une gonalgie précoce, bilatérale, importante, insomniante apparaît; elle s'accompagne : d'une réaction hydarthrodiale nette, surtout à gauche où existe un choc rotulien, mais sans hyperthermie locale, ni modification de la couleur des téguments; un décalage thermique apparaît (37°6 quelques heures après l'injection, puis 38°7 le lendemain); ces phénomènes d'intolérance disparaissent un à deux jours après.

Une ponction du genou, faite 3 jours après l'injection intra-articulaire d'acide 18-β-glycyrrhétinique ramène 30 cm^3 de liquide stérile, dont la formule est la suivante :

15.920 éléments par mm^3 dont :
1.660 hématies
72 polynucléaires
3 éosinophiles
11 lymphocytes.

On injecte, après évacuation du liquide, un demi cm^3 de placébo qui provoque une diminution de la raideur matinale au niveau du genou gauche, l'état de l'autre genou restant inchangé.

Cinq jours après la première injection, on injecte à nouveau l'acide 18-β-glycyrrhétinique dans l'articulation du genou gauche; il n'y a pas d'hydarthrose, mais le malade ressent de nouveau une douleur nette, insomniante "du fait, dit-elle, de la diffusion du médicament dans tout l'organisme", s'accompagnant de sueurs. Cette réaction d'intolérance conduit à substituer l'hydrocortisone à l'acide 18-β-glycyrrhétinique.

L'injection intra-articulaire de l'acide 18-β-glycyrrhétinique a donc provoqué une réaction d'intolérance importante, non suivie de régression des signes fonctionnels, chez ce malade "placébo sensible".

Observation N° 11 : Madame Yvonne L...

Cette malade est atteinte, depuis 22 ans, d'une polyarthrite rhumatoïde.

L'affection touche les articulations métacarpo-phalangiennes, les poignets et les genoux : ceux-ci sont douloureux spontanément et lors de la mobilisation de l'article, qui est limitée (flexion = 120°, extension = 160°), il n'existe pas de signes d'inflammation locale. Les radiographies mettent en évidence une déminéralisation épiphysaire et un pincement global de l'interligne articulaire fémoro-tibial. La vitesse de sédimentation est à 61 mm à la première heure (61 - 96 - 126). La corticothérapie, per os, est prescrite, associée aux antipaludéens de synthèse.

L'acide 18-β-glycyrrhétinique est injecté simultanément dans l'articulation des 2 genoux : 14 injections sont faites à l'occasion d'une première hospitalisation de la malade, 4 injections sont pratiquées à l'occasion d'une deuxième hospitalisation, précédées, cette fois, de 2 injections de placébo.

La première série d'injections est très efficace : les douleurs régressent le lendemain de la première injection et disparaissent après la cinquième et la malade peut faire quelques pas à l'aide d'une canne; l'amélioration des signes fonctionnels dure 1 mois. Le médicament permet une meilleure action de la kinésithérapie (voir courbe page 49).

L'acide 18-β-glycyrrhétinique est d'efficacité identique durant la deuxième hospitalisation : l'injection intra-articulaire de placébo s'avère totalement inefficace.

L'acide 18-β-glycyrrhétinique a donc une action antalgique importante chez cette malade, et est très bien toléré par l'article. Cette action antalgique est plus importante durant le 1er séjour de la malade car elle coïncide avec une diminution du potentiel inflammatoire de la maladie (la vitesse de sédimentation, de 61 mm à la 1ère heure, au début des injections, égale 24 mm à la 1ère heure à la fin du traitement). L'action antalgique du médicament, bien que moins importante après la deuxième série d'injections est très démonstrative car le malade est "placébo-résistant".

Cette action antalgique de l'acide 18-β-glycyrrhétinique est plus importante que celle de l'hydrocortisone et de l'acétate de méthyl-6-Δ-1-hydrocortisone (depomédrol) antérieurement prescrits.

Observation N° 12 : Monsieur Jean M...

Ce malade, âgé de 58 ans, vétérinaire, est atteint d'une polyarthrite rhumatoïde depuis 1945. Cette affection, d'allure inflammatoire modérée, gène considérablement cet homme actif dont la marche est très limitée par l'atteinte douloureuse de ses deux genoux et par l'atteinte douloureuse et enraidissante de ses deux hanches. Des antimalariques de synthèse et des corticoïdes, per os, sont prescrits, des injections intra-articulaires d'acétate de Méthyl 6-Δ-1-hydrocortisone (depomédrol) sont faites au niveau des 2 genoux.

Les genoux sont douloureux à l'occasion des mouvements et à la palpation; il n'existe pas de douleur nocturne, pas de signe inflammatoire local, peu de lésions sur les radiographies (pincement de l'interligne articulaire fémoro-tibiale et ostéoporose épiphysaire) plus prononcés au niveau de son genou droit (alors qu'il souffre davantage à gauche). La station debout est possible, mais la marche est très limitée (100 mètres avec l'aide de béquilles).

L'acide 18-β-glycyrrhétinique est injecté dans l'articulation du genou gauche (4 injections en tout). Ces injections sont précédées, puis suivies de deux injections de placébo.

L'amélioration fonctionnelle est à la fois :

- importante (disparition de toute douleur)
- de courte durée (2 à 3 jours au plus)
- elle se manifeste dès le lendemain de la première injection de placébo. Le malade souffre moins et peut marcher plus facilement (avec deux cannes) et un peu plus longtemps.

Cette expérimentation soulève plusieurs remarques :

Primo : L'activité antalgique de l'acide 18-β-glycyrrhétinique est comparable en tous points aux injections de placébo, et antérieurement d'hydrocortisone. Par conséquent, on ne peut tenir compte du critère douloureux.

Secondo : L'analyse de l'action du médicament est rendue plus difficile encore par deux facteurs :

- la limitation de la marche est le fait aussi de l'enraidissement douloureux des hanches,
- le traitement général de la maladie vient interférer sur l'action propre de l'acide 18-β-glycyrrhétinique : l'état de santé de ce malade a nécessité l'administration de 250 mg de phénylbutazone par voie intramusculaire, deux jours après la première injection intra-articulaire de placébo, ce qui a consolidé l'effet antalgique des injections (l'action thérapeutique de ces injections s'étant cependant déjà manifestée peu avant la phénylbutazone).

Tertio : La tolérance locale du médicament est parfaite.

L'étude comparée des courbes du poids, de la diurèse et de l'élimination du sodium urinaire, montre l'effet légèrement sodo rétenteur de l'acide 18-β-glycyrrhétinique, injecté par voie intra-articulaire. Cet effet est peu marqué et ne s'accompagne pas d'œdème. Mais il est indiscutable, comme le montrent les courbes (voir page 54).

La baisse du poids du malade s'explique par une légère reprise de l'inflammation, comme en témoignent les courbes comparées du poids et de la vitesse de sédimentation.

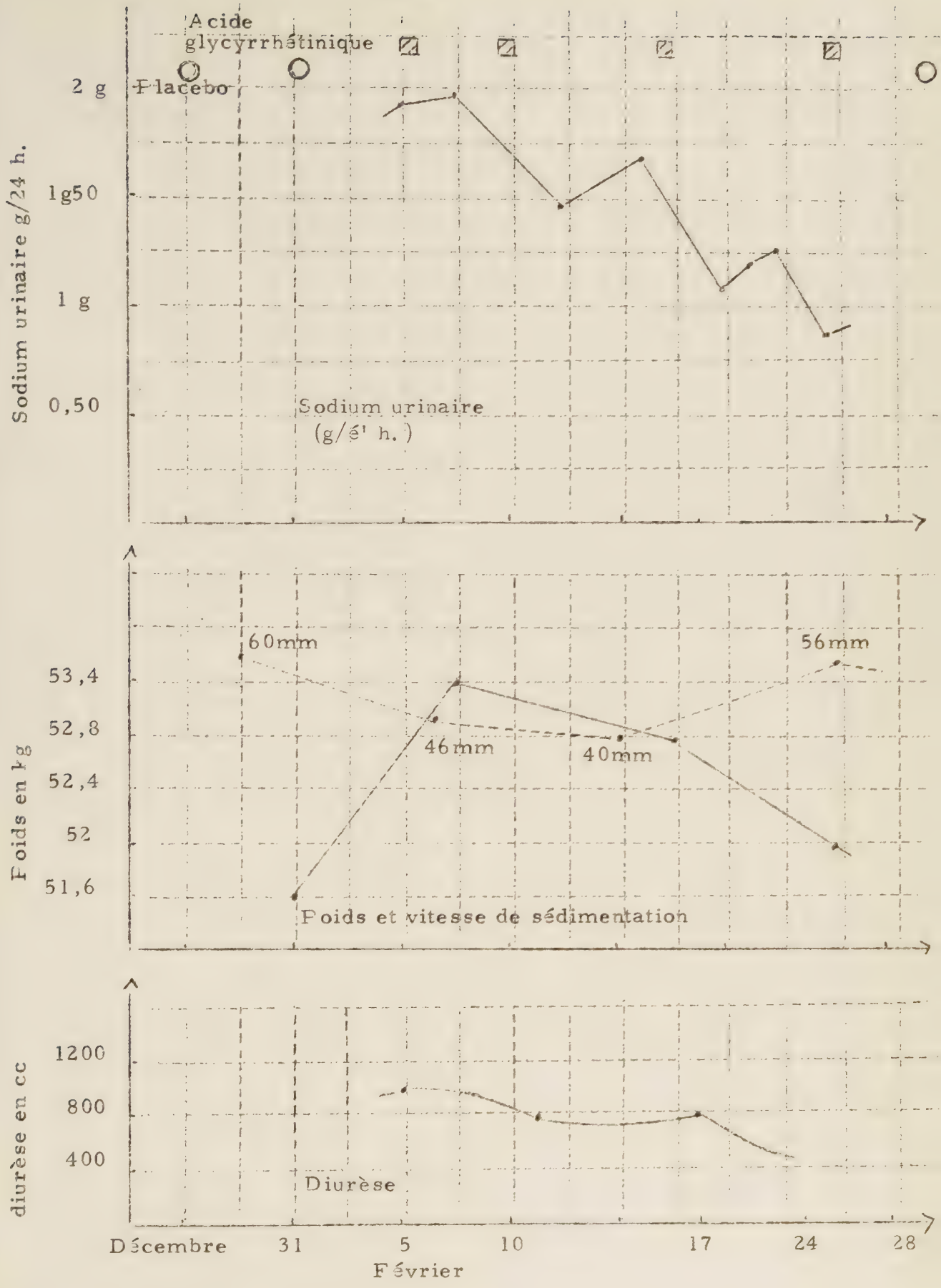
En conclusion : L'acide 18-β-glycyrrhétinique bien toléré, a une action identique à tout autre produit injecté par voie intra-articulaire, (en particulier le placébo) il diffuse dans l'organisme, comme le montrent les modifications de l'élimination urinaire des électrolytes, appréciables quelques jours après la première injection.

Observation N° 13 : Mademoiselle Ginette P...

Cette malade est atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde ayant débuté en 1959, touchant les deux épaules et les deux mains, puis les deux genoux qui sont le siège d'une poussée hydarthrodiale; la vitesse de sédimentation est à 75 mm à la 1ère heure.

On prescrit des corticoïdes per os, puis des antimalariques de synthèse.

L'acide 18-β-glycyrrhétinique est injecté dans l'articulation des genoux; dans un premier temps on injecte à deux reprises dans chaque



Monsieur Jean M...

genou du placebo, après ponction évacuatrice : la formule du liquide est la suivante :

9.160 éléments par mm^3 :
2.940 hématies
84 polynucléaires
8 lymphocytes,
8 cellules.

On injecte alors, successivement à deux reprises de l'acide 18 - β -glycyrrhétinique; l'apparition d'arthralgies intenses obligent, alors, à interrompre le traitement.

La mauvaise tolérance du médicament ne permet donc pas de juger de son efficacité thérapeutique.

Observation N° 14 : Madame Georgette M...

Cette malade, âgée de 40 ans, est atteinte d'une gonarthrose gauche compliquée d'épanchement récidivant post-traumatique (traumatisme sur ce genou en 1961). L'articulation est tuméfiée, douloureuse à l'occasion des mouvements qui sont limités surtout pour la flexion; il existe une gêne importante se manifestant à la marche et à la station debout prolongée; les radiographies montrent des signes modérés d'arthrose.

Deux injections de placébo, puis deux injections d'acide 18-β - glycyrrhétinique sont faites.

La tolérance locale est bonne; il existe une amélioration modérée et qui ne dure qu'une semaine. Le produit n'a pas d'effet sodo rétenteur et hypokaliémiant.

Observation N° 15 : Madame W...

Cette malade est atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde depuis 1952; l'affection est très invalidante, douloureuse; la vitesse de sédimentation est à 82 mm à la première heure; elle est traitée actuellement par la corticothérapie, per os, et les antimalariques de synthèse. Les genoux sont très douloureux spontanément et lors des mouvements (limitation modérée de la flexion). A droite, il existe un épanchement avec choc rotulien net. Les radiographies montrent une ostéoporose épiphysaire bilatérale avec altération de l'interligne fémoro-tibial et fémoro-rotulien, surtout à droite.

On prescrit : d'abord deux injections de placébo dans l'articulation de chaque genou, bien tolérées, sans activité thérapeutique, puis trois injections d'acide 18- β -glycyrrhétinique.

Ces dernières provoquent une amélioration importante se manifestant dès la première injection, se complétant après la troisième injection du médicament : la malade peut alors se lever et faire quelques pas sans douleur. Cette rémission qui durera un mois et demi a d'autant plus de valeur que : d'une part, l'injection de placébos ne produit pas d'amélioration des signes fonctionnels, d'autre part, le potentiel inflammatoire de la maladie demeure presque inchangé durant cette série d'injections (vitesse de sédimentation à 78 mm en début de traitement, 68 mm à la fin des injections).

La formule cytologique du liquide synovial tend à se normaliser (voir courbes page 58) :

- au début de la série d'injections on note la formule cytologique suivante :

72.800 éléments dont 88 polynucléaires peu altérés, 1 lymphocyte et 1 monocyte,

- en fin de traitement, on note :

42.900 éléments dont 5.140 hématies, 95 polynucléaires, 1 lymphocyte et 1 cellule.

L'effet sodo rétenteur et hypokaliémiant de l'acide 18-β-glycyrrhétinique ne se manifeste pas (poids du malade, ionogrammes sanguins et urinaires demeurent inchangés durant l'administration du médicament).

L'acide 18-β-glycyrrhétinique est donc bien toléré et très efficace, d'efficacité identique à celle d'une série d'injections de prednisolone antérieurement prescrites.

Observation N° 16 : Monsieur Raphaël B...

Ce malade, âgé de 43 ans, est atteint d'une spondylarthrite ankylosante d'allure inflammatoire importante (vitesse de sédimentation : 49 mm à la première heure) enraidissant les épaules, les hanches et le rachis. Le malade est traité par les antimalariques de synthèse, un ulcus gastrique interdisant l'emploi de la phénylbutazone par voie générale.

Les mouvements des genoux sont d'amplitude normale. Il existe un point douloureux net sous rotulien droit.

On fait : une injection de placébo, puis 6 injections d'acide 18-β-glycyrrhétinique, bien tolérées (en dehors d'une exacerbation fugace de la douleur après chaque injection) mais sans action antalgique.

Observation N° 17 : Madame D...

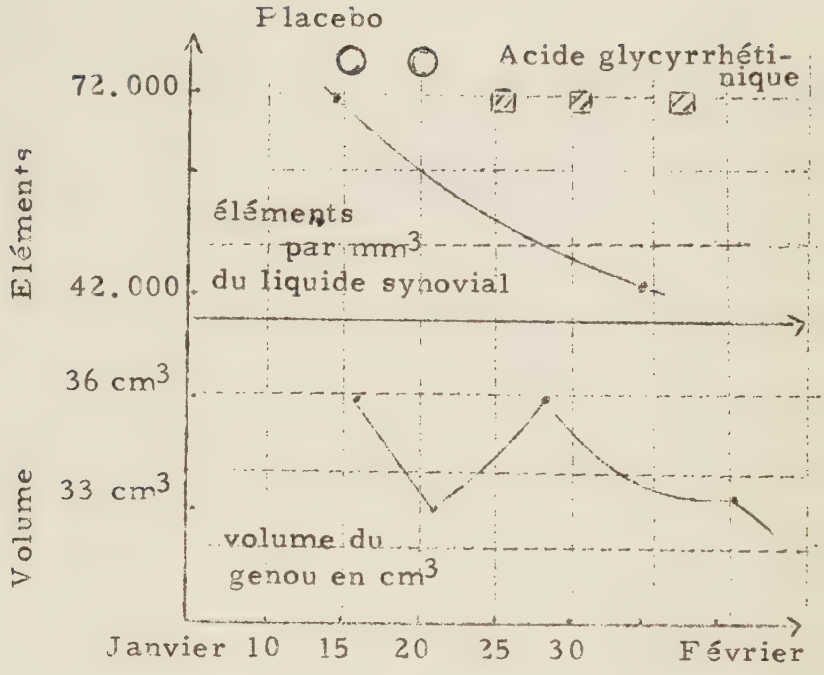
Cette malade, âgée de 69 ans, est atteinte d'une arthropathie nerveuse ayant débuté en 1956.

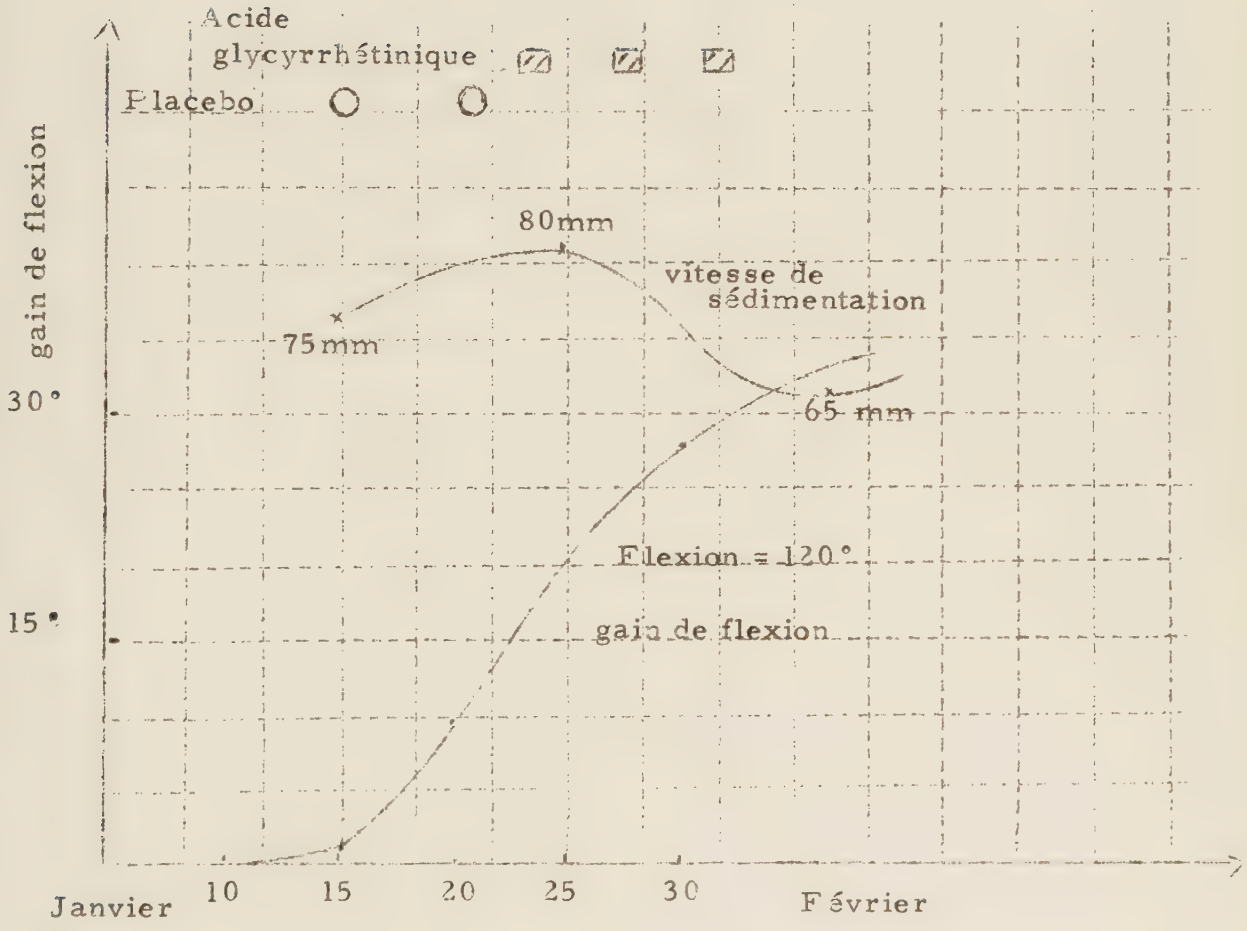
La marche est rendue très difficile par la douleur et surtout par l'existence d'un genu valgum très important; les radiographies montrent un affaissement du plateau tibial externe, et d'énormes condensations osseuses intra-articulaires.

Le test de Nelson est négatif.

Deux injections de placébo sont faites dans l'articulation du genou droit: elles provoquent une régression des douleurs pendant deux à trois jours, chaque fois. Quatre injections d'acide 18-β-glycyrrhétinique provoquent une réaction douloureuse nette durant 3 à 4 jours, sans aucune amélioration clinique.

oOo


Placebo
Acide glycyrrhétinique
72.000
42.000
Eléments
éléments par mm3 du liquide synovial
36 cm3
33 cm3
Volume
volume du genou en cm3
Janvier 10 15 20 25 30 Février


Acide glycyrrhétinique
Placebo
gain de flexion
80mm
vitesse de sédimentation
75mm
65 mm
30°
15°
Flexion = 120°
gain de flexion
Janvier 10 15 20 25 30 Février

Madame W...

2ème GROUPE : MALADES DE CONSULTATION

Observation N° 18 : Madame T...

Cette malade souffre de son genou gauche à la suite d'une chute; une douleur de type mécanique persiste, à la marche, à la station debout, à la montée des escaliers. Les radiographies ne montrent pas de lésion osseuse.

On administre, dans l'articulation du genou gauche : deux injections de placébo, qui sont inefficaces, puis quatre injections d'acide 18-β-glycyrrhétinique :

La tolérance n'est pas parfaite; une réaction douloureuse isolée survient après la 2ème et la 3ème injections, durant chaque fois deux jours.

Les douleurs, de type mécanique, survenant à la montée des escaliers, à la station debout prolongée, restent inchangées; les douleurs occasionnées par la marche disparaissent.

L'amélioration, estimée par la malade à 50 %, durera un mois.

Observation N° 19 : Madame F...

Cette malade est atteinte d'une gonarthrose bilatérale, discrètement douloureuse depuis 1961, n'entraînant qu'une légère impotence fonctionnelle. Les radiographies montrent des lésions d'arthrose peu importantes :

Les deux premières injections de placébo n'entraînent pas d'amélioration des signes fonctionnels, provoquent une réaction douloureuse nette pendant 2 jours.

Les deux injections suivantes d'acide 18-β-glycyrrhétinique sont bien tolérées, mais n'entraînent qu'une amélioration passagère de quelques jours.

Observation N° 20 : Madame L...

Cette malade est atteinte d'une gonarthrose gauche depuis plusieurs années; les douleurs sont peu importantes et surviennent surtout à l'occasion de la descente des escaliers; l'examen montre une douleur élective au niveau de la patte d'oie, ainsi qu'une limitation de l'extension et surtout de la flexion des genoux; les images radiologiques d'arthrose sont modérées.

Une régression de la douleur est obtenue après la première injection de placébo. Cette amélioration des signes fonctionnels se complète après la deuxième injection du placébo et sous l'influence de la première et unique injection de l'acide 18- β -glycyrrhétinique. Il est difficile de juger de l'activité thérapeutique de l'acide 18- β -glycyrrhétinique chez cette malade souffrant peu et "placébo-sensible".

Observation N° 21 : Madame Alice V...

Cette malade, âgée de 60 ans, est atteinte depuis 1953 d'une polyarthrite rhumatoïde . La vitesse de sédimentation est à 32 mm à la première heure; les radiographies des genoux montrent une ostéoporose épiphysaire et un pincement articulaire fémoro-tibial très marqué au niveau du genou gauche. Elle est traitée par les antimalariques de synthèse et l'acide acétyl salicylique. Les genoux sont peu douloureux mais limités dans leur flexion; l'impotence fonctionnelle est modérée et se manifeste surtout à l'occasion de la montée et de la descente des escaliers.

Les deux premières injections de placébo sont inefficaces. La malade reçoit alors 10 injections intra-articulaires d'acide 18- β -glycyrrhétinique :

- on note une réaction douloureuse isolée après la 2ème injection, puis une deuxième après la 4ème injection; ces réactions d'intolérance ne durent que quelques heures chaque fois et ne se reproduisent plus pour les autres injections;
- l'amélioration clinique, qui est fugace et très discrète après la deuxième injection de placébo devient nette et durable après la deuxième injection d'acide 18- β -glycyrrhétinique : les douleurs articulaires vont disparaître presque totalement durant un mois.

L'acide 18- β -glycyrrhétinique a une action importante et durable, supérieure à celle du sel disodique du 21 ester monophosphorique d'hexadécadrol (soludécadron) injecté 2 ans auparavant sans succès.

Observation N° 22 : Monsieur Auguste H...

Ce malade est atteint, depuis 3 ans, d'une gonarthrose bilatérale, gênant la marche. La flexion des genoux est très limitée et douloureuse. Les radiographies montrent des signes d'arthrose importants. On fait 2 injections de placébo et une injection d'acide 18- β -glycyrrhétinique dans l'articulation de chaque genou, sans résultat thérapeutique. L'hydrocortisone injectéepar voie intra-articulaire produit une amélioration très nette des signes fonctionnels durant un mois.

Observation N° 23 : Madame Isabelle M...

Cette malade, âgée de 67 ans, est atteinte d'une gonarthrose bilatérale à prédominance droite; les radiographies montrent des lésions modérées d'arthrose. La douleur survient essentiellement à la marche (marche possible durant 3/4 d'heure sans douleur), à la montée des escaliers, mais aussi dans la deuxième moitié de la nuit. La flexion du genou droit est limitée et douloureuse en fin de mouvement.

On administre, dans l'articulation du genou droit : deux injections de placébo provoquant une légère réaction douloureuse, non suivie d'amélioration des signes fonctionnels, suivie de trois injections d'acide 18-/3 - glycyrrhétinique.

Le médicament est mal supporté : il provoque, après la première injection, une réaction douloureuse avec aspect inflammatoire de l'article durant 3 jours; les injections suivantes provoquent chaque fois une réaction douloureuse isolée durant 2 jours.

Il n'y a aucune amélioration, ni subjective, ni objective. Les points douloureux latéraux internes (algésimètre de HARDY) ne disparaissent pas. La gonalgie survient de manière identique à la marche.

Observation N° 24 : Madame Zoé M...

Cette malade, âgée de 70 ans, est atteinte, depuis plusieurs années, de polyarthralgies diffuses sans signe objectif, traitée sans résultat par les antalgiques et les tranquillisants. Elle souffre en outre d'une gonarthrose bilatérale dont les signes radiologiques sont discrets. Les genoux sont douloureux durant la marche, mais aussi pendant la nuit; la flexion et l'extension ne sont que modérément limitées.

On fait successivement : deux injections de placébo dans l'articulation de chaque genou, puis trois injections d'acide 18-/3 -glycyrrhétinique: ces dernières provoquent chaque fois une réaction douloureuse isolée presque immédiate, durant deux jours. Il n'y a aucune amélioration des signes subjectifs et objectifs (algésimétrie : genou gauche 2,5 Kgs, genou droit 3 Kgs).

L'acide 18- /3 -glycyrrhétinique est donc mal toléré et dépourvu d'action antalgique : la corticothérapie, par voie intra-articulaire, est alors prescrite : elle n'aboutit qu'à une amélioration légère durant deux jours.

Observation N° 25 : Monsieur Pierre L...

Ce malade, âgé de 54 ans, est atteint depuis 10 ans d'une arthrose de son genou gauche. Les douleurs,de type mécanique,sont plus intenses depuis 2 mois (survenue d'un traumatisme direct). La flexion du genou gauche est très limitée. Les radiographies révèlent l'existence d'une gonarthrose gauche très importante.

Deux injections successives de placébo, puis 7 injections d'acide 18 - β -glycyrrhétinique sont faites.

L'amélioration obtenue est de durée identique après les injections de placébo et d'acide 18- β -glycyrrhétinique. Une réaction douloureuse isolée survient après la première injection de placébo et dure deux jours. L'acide 18- β -glycyrrhétinique est bien toléré, n'a pas d'effet sodo rétenteur, produit la même action antalgique que l'injection intra-articulaire de placébo.

Observation N° 26 : Monsieur A...

Ce malade est atteint d'une gonarthrose gauche et d'un genu varum . Il souffre peu, surtout à l'occasion de la marche, depuis deux ans. Il n'existe pas de limitation du jeu articulaire, pas de douleurs à la palpation de l'article. Une première injection d'acétate de méthyl 6- Δ -1-hydrocortisone aboutit à une régression importante des signes fonctionnels. Cette amélioration se poursuit après une injection de placébo, suivie de trois injections d'acide 18- β -glycyrrhétinique qui est bien toléré.

Chez ce malade, souffrant peu, l'amélioration obtenue par l'injection intra-articulaire de corticoïde, il y a 4 ans, avait duré jusqu'à ce jour; l'unique injection d'acétate de méthyl 6- Δ -1-hydrocortisone a déjà fait regresser la gonalgie de manière importante; les injections suivantes d'acide 18- β -glycyrrhétinique, bien tolérées, ont consolidé cette action antalgique obtenue par les corticoïdes : il est cependant difficile de juger de l'action antalgique de l'acide 18- β -glycyrrhétinique.

Observation N° 27 : Monsieur B...

Ce malade est atteint de gonarthrose bilatérale. La gonalgie se manifeste surtout à l'occasion de la marche, depuis un mois. L'examen montre l'existence d'un genu valgum droit; les mouvements des genoux sont d'amplitude normale, mais douloureux en fin de mouvements; les radiographies montrent l'existence de lésions arthrosiques discrètes.

On fait successivement, dans l'articulation de chaque genou : 2 injections de placébo (amélioration durant plusieurs jours), puis 2 injections d'acide 18-β-glycyrrhétinique, qui sont bien tolérées mais inefficaces chez ce malade "placébo-sensible".

Observation N° 28 : Monsieur C...

Ce malade, âgé de 63 ans, est atteint de gonarthrose droite, peu douloureuse et peu invalidante (douleurs uniquement en fin de journée).

On fait successivement : 1 première injection d'acétate de méthyl 6-Δ-1-hydrocortisone, puis une injection de placébo suivie de trois injections d'acide 18-β-glycyrrhétinique.

L'amélioration des signes fonctionnels très nette après la première injection du corticoïde, se complète après les injections suivantes : nous sommes donc devant le même cas que celui de l'observation numéro 26 ; mais, contrairement à ce dernier malade, Monsieur C... n'a jamais reçu de corticoïdes par voie intra-articulaire auparavant. L'action antalgique importante du corticoïde a été très renforcée par les injections suivantes d'acide 18-β-glycyrrhétinique.

Observation N° 29 : Monsieur R...

Ce malade est atteint d'hydarthrose du genou droit post traumatique. Ce traumatisme date de 1943. Mais la douleur est plus récente et survient à la marche, surtout depuis 6 mois. Le jeu articulaire est normal et ne s'accompagne pas de douleurs. Les radiographies montrent des lésions d'arthrose modérées.

Une première injection de placébo provoque une régression de la douleur. Quatre autres injections d'acide 18-β-glycyrrhétinique renforcent cette action antalgique et sont bien tolérées (légères douleurs pendant 2 jours après chaque injection).

Observation N° 30 : Monsieur D...

Ce malade, âgé de 55 ans, est atteint de gonarthrose gauche. Il souffre depuis un an au bout de 20 minutes de marche. Il n'y a pas de limitation du jeu articulaire. Les radiographies montrent des lésions modérées de gonarthrose.

Deux injections intra-articulaires de placébo sont faites, suivies de 6 injections d'acide 18-β -glycyrrhétinique. Elles sont bien tolérées, mais inefficaces.

Observation N° 31 : Madame F...

Cette malade, âgée de 70 ans, est atteinte de gonarthrose gauche ; la gonalgie est modérée.

Deux injections de placébo suivies de 4 injections d'acide 18-β -glycyrrhétinique sont inefficaces (effet du placébo : 2 jours). Les ionogrammes sanguins ne montrent pas d'effet sodo rétenteur et hypokaliémiant de l'acide 18-β -glycyrrhétinique.

Observation N° 32 : Madame H...

Cette malade, âgée de 63 ans, est atteinte d'une maladie de Paget, découverte par l'examen radiologique de ses genoux (motivé par des gonalgies). Ces gonalgies sont de deux types :

1°) Douleurs de type mécanique , existant depuis plusieurs années, localisées au niveau de la face antérieure des genoux, se manifestant surtout à l'occasion du passage de la station assise à la position debout.

2°) Les deuxièmes, datent de six mois, siégeant au niveau de la face latérale interne du genou gauche, aussi bien diurnes que nocturnes : elles sont vraisemblablement en rapport avec le processus pagétique.

On fait deux séries d'injections intra-articulaires (8 de placébo et 14 d'acide 18-β -glycyrrhétinique).

Une réaction douloureuse isolée survient après les deux premières injections d'acide 18-β -glycyrrhétinique, et dure 2 jours. L'administration d'acide 18-β -glycyrrhétinique provoque une régression très nette du deuxième type de douleurs. Cette douleur disparaît totalement durant trois semaines. Le premier type de douleurs persiste, inchangé.

L'acide 18-β -glycyrrhétinique provoque une rémission importante bien qu'incomplète de la gonalgie, et est mal toléré.

Observation N° 33 : Monsieur Maurice B...

Ce malade est atteint d'une gonarthrose bilatérale à prédominance gauche.

Les gonalgies sont d'intensité modérée. La limitation des mouvements des genoux est surtout nette pour la flexion; la montée des escaliers est difficile.

On fait, dans l'articulation de chaque genou : deux injections de placébo, bien tolérées, sans action thérapeutique; puis 10 injections d'acide 18-β -glycyrrhétinique :

l'amélioration obtenue est très modérée : la douleur disparaît incomplètement durant 15 jours.

Observation N° 34 : Monsieur D...

Ce malade est atteint d'hydarthrose en rapport avec une gonarthrose gauche.

Cette hydarthrose ayant débuté en 1958, indolore, très volumineuse, distend la bourse séreuse sous quadricipitale; elle s'accompagne de lésions radiologiques discrètes de gonarthrose.

Le malade reçoit 10 injections d'acide 18-β -glycyrrhétinique, chaque fois après évacuation de l'épanchement synovial : malgré ces injections, l'épanchement se reproduit à la même vitesse.

Donc, l'acide 18-β -glycyrrhétinique est inefficace; l'hydrocortisone par voie intra-articulaire antérieurement prescrite s'était révélée tout aussi inefficace.

o C o

C O N C L U S I O N S

L'apparition, en 1951, de stéroïdes injectables par voie intra-articulaire a abouti à un développement considérable de cette technique de traitement de l'inflammation. La quasi totalité des malades atteints d'affection rhumatismale bénéficient actuellement de ces injections.

A la demande de Monsieur le Professeur DELBARRE, et avec son aide bienveillante, nous avons étudié les propriétés thérapeutiques d'un nouveau produit : l'acide 18-β-glycyrrhétinique.

Certains critères ont permis cette étude :

- les uns d'ordre clinique :

  1 - la douleur articulaire,
  2 - l'étude du jeu articulaire et le degré d'invalidité,
  3 - l'intensité de la douleur (algésimétrie),
  4 - les variations de la température locale.

- les autres sont indirects :

  1 - modifications cytologiques du liquide synovial,
  2 - modifications chimiques du liquide synovial,
  3 - étude du pouvoir sodo rétenteur et hypokaliémiant.

- l'injection de placébo a été faite.

Cette étude a porté sur un lot de 34 malades :

Ces malades étaient atteints d'affections variées :

- spondylarthrite ankylosante	2 malades
- polyarthrite rhumatoïde	8 malades
- rhumatisme psoriasique	2 malades
- gonarthrose	20 malades
- maladie de Paget	1 malade
- arthropathie nerveuse	1 malade

Ces 34 malades ont reçu au total 271 injections :

- soit : 208 injections d'acide 18-β-glycyrrhétinique, et 63 injections de placébo;

- ces injections ont été faites sur 54 genoux :

  23 genoux touchés par une affection inflammatoire,
  31 genoux comportant des lésions d'arthrose avec poussées inflammatoires.

Résultats :

Effet des injections du placébo :

Sur 34 malades, 22 ont reçu du placébo : 7 de ces malades ont été "placébo sensibles" (donc 30 %).

Sur ces 7 malades, 4 ont bénéficié d'une amélioration de 2 jours (observations N° 12, 17, 26, 28); 3 de ces malades ont bénéficié d'une amélioration plus durable d'environ une semaine (observations N° 20, 25, 27).

Enfin, il y a eu deux cas d'intolérance au placébo :

Observation N° 23 : douleur immédiate et brève,
observation N° 19 : douleur ayant duré deux jours.

Il faut signaler que l'injection de l'acide 18-β-glycyrrhétinique a provoqué, chez le premier malade (observation N° 23) une réaction d'intolérance très nette, mais a été bien toléré par contre chez le deuxième malade intolérant au placébo.

Résultat de l'administration de l'acide 18-β-glycyrrhétinique

1 - Pouvoir sodo rétenteur et hypokaliémiant :

L'administration, par voie intra-articulaire, de l'acide 18-β-glycyrrhétinique ne provoque pas de perturbations importantes des électrolytes (contrairement à l'administration par voie orale).

L'effet sodo rétenteur et hypokaliémiant ne s'est manifesté avec netteté que dans un seul cas (observation N° 12), et uniquement par une légère diminution de la diurèse, et de l'élimination urinaire du sodium (voir courbes page 54). Cette étude montre que chez ce malade, la diffusion du médicament se fait régulièrement à travers la synoviale articulaire.

2 - Réaction d'intolérance :

Le médicament provoque des réactions d'intolérance pour 16 malades sur 34 : soit 47,6 %.

Il existe un même pourcentage d'intolérance pour les articulations atteintes de rhumatisme inflammatoire que pour celles atteintes de rhumatisme dégénératif (voir tableau page 72).

La nature de cette intolérance médicamenteuse est la suivante:

1 - réaction isolée, douloureuse durant 2 ou 3 jours : 11 cas (observations N° 1, 2, 3, 4, 13, 16, 17, 18, 24, 25, 32);

2 - douleur peu intense durant au maximum quelques heures : 2 cas (observations N° 21, 29);

3 - réaction pseudo phlegmoneuse : 2 cas (observations N° 10, 23);

3 - Activité thérapeutique du médicament :

Le médicament s'est révélé actif chez 12 malades sur 34 (29 % des cas). Cette activité s'est manifestée pour 4 polyarthrites rhumatoïdes sur 8 (observations N° 9, 11, 15, 21) et chez un malade atteint de rhumatisme psoriasique (observation N° 9).

L'amélioration s'est aussi manifestée chez une malade atteinte de maladie de Paget (observation N° 32) et chez 6 des 20 malades atteints de gonarthrose (observations N° 5, 14, 18, 25, 28, 33).

Il faut remarquer que ce médicament s'est révélé plus efficace dans les rhumatismes inflammatoires que dans les rhumatismes dégénératifs, contrairement aux corticoïdes.

CONCLUSIONS

L'acide 18-β-glycyrrhétinique, injecté dans une articulation, est actuellement d'efficacité restreinte (29,5 % des cas) et mal toléré dans la moitié des cas.

Il s'est montré très efficace dans 7 cas sur 12, moyennement efficace dans un cas et peu efficace dans 4 cas. Le tableau ci-après (page 72) montre que, comparé aux autres corticoïdes, il est nettement moins efficace et moins bien toléré. L'étude de l'acide 18-β-glycyrrhétinique n'a pas été faite chez des sujets "placébo-résistants" (en effet, seuls deux malades ont été sensibles à la fois à l'action du placébo et à celle du médicament); l'étude des corticoïdes figurant au tableau (page 72) ne s'est pas faite avec la technique des placébos.

Cette mauvaise tolérance peut sans doute être supprimée en grande partie par modification chimique de la préparation. Il serait certainement possible d'augmenter son efficacité thérapeutique en augmentant, dans cette préparation, la concentration du produit actif.

o C o

ACTIVITE COMPAREE et TOLERANCE

Médicament	T.B.A.		Acétate de H.C.		Acétate de prednisolone		Acétate de dexaméthasone		Acétate de methyl HC		Acide G	
Nbre d'injections	1294	%	843	%	210	%	295	%	184	%	208 AG +63 placebo = 271	
Très efficace	895	70,4	228	28	54	25,4	70	23,6	130	71	55	26,3 %
Efficace	349	26,1	374	44,5	90	45	129	42	37	20	18	8,7
Peu efficace	44	3	236	27	62	28	96	34,4	17	9	22	10,5
Inefficace	6	0,5	4	0,5	4	1,5					113	54,4
Activité globale	90,5 %		72,5 %		70,4 %		65,5 %		90,5 %		29 %	
Activité comparée dans les arthrites	190	%	118	%	23	%	91	%	61	%	97	%
Très efficace	180	95	30	25	0	0	24	26	61	100	34	35,05
Efficace	1	0,5	65	60	12	52	18	20			18	18,3
Peu efficace	3	1,5	23	15	11	48	49	54			0	0
Inefficace	6	3									45	46,5
Activité comparée dans les arthroses	926	%	628	%	162	%	163	%	118	%	111	%
Très efficace	591	63,5	180	30	46	28,3	43	26,3	67	56,7	32	28,8
Efficace	300	32,5	250	40	70	43	86	53	34	28,5	0	0
Peu efficace	35	3,5	194	30	43	26,5	33	20,5	17	14,8	22	19,5
Inefficace			4	0,6	4	3,4					57	53,1
Tolérance selon le nbre de malades	222		98		43		39		27		34	
Intolérance globale	7,5 %		11,9 %		9 %		22 %		9 %		47,06 %	
Intolérance selon l'affection : - arthrite - arthrose											41,6 % 50 %	

BIBLIOGRAPHIE

1. - ATHERDEN, L.M.
Studies with Glycyrrhetic acid : inhibition of Metabolism of steroïds in vitro.
Biochem. J., 1958, 69, 75-78.

2. - BENIGNI, R. et FRANCO, E.
Sur l'action pharmacologique de l'acide glycyrrhétinique et sur ses applications thérapeutiques. Recherches sur l'action bactériostatique de l'acide 18- /3 -glycyrrhétinique et quelques uns de ses dérivés.
Pharm. Weekbl., 1958, 93 : 114-118.

3. - CARLAT, L.E., MARGRAF, H.W., WEATHERS et WEICHSELBAUM, T.E.
Human Metabolism of orally ingested glycyrrhetinic acid and mono-ammonium glycyrrhizinate.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1959, 102 : 245-248.

4. - COHEN, R.
Mode d'action, efficacité comparée, incidents et accidents des injections locales de stéroïdes en Rhumatologie.
Mémoire pour l'obtention du Certificat d'Etudes Spéciales de Rhumatologie, 1962. Travail de la Clinique de Rhumatologie Médicale et Sociale à la Faculté de Médecine de Paris, Professeur F. COSTE.

5. - D'ARCY, P.F., KELLETT, D.N. et SOMERS, G.F.
The glycyrrhetinic acid.
British. Pharmacological Society, Oxford Meeting, 1957.

6. - FINNEY, R.S.H., SOMERS, G.F. et WILKINSON, J.H.
The pharmacological properties of Glycyrrhetinic acid. New anti-inflammatory drug.
J. Pharm. Pharmacol. (London), 1958, 10 : 687-695.

7. - HAMERMANN, D. et SCHUSTER, H.
Synovial fluid hyaluronate in rheumatoïd arthritis.
Arth. and Rhum., 1958, 1, 6 : 523-531.

8. - HARRIS, R., MILLARD, J.B. et BANERJEE, S.K.
Radiosodium clearance from the knee joint in rheumatoïd arthritis.
Ann. Rheum. Dis., 1958, 17, 2, 189-195.

9.- HOLLANDER,J.L., STONER,E.K., BROWN,E.M. et DE MOOR,F.
Joint température measurement in evaluation of anti arthritic agents.
J. Clin. Invest., 1951, 30 : 701.

10.- KARRER et CHAC
Die glycyrrhetin saüre.
Helv. Chim. Acta, 1921, 4 : 100-102.

11.- LAUTOUT,R.
Expérimentation de divers produits utilisés en injections intra-articulaires.
Mémoire pour l'obtention du Certificat d'Etudes spéciales de Rhumatologie, 1961. Travail de la Clinique de Rhumatologie Médicale et Sociale à la Faculté de Médecine de Paris, Professeur F. COSTE.

12.- LASSAGNA,L., MOSTELLER,F., Von FELSINGER,J.M. et BEECHER,H.K.
The Study of the placebo responses.
The Am. J. Med., 1954, 16, 6 : 770.

13.- MICHAUD,M.R.A.
L'évolution des idées sur les placébos.
Thèse, Paris, 1957. Professeur : Charles DEBRAY.

14.- MORISON,R.A.H., WOOD MANSEY,A. et JOUNG,A.J.
Placebo responses in an arthritis trial.
Ann. Rheum. Dis., 1961, 20, 2 : 179-186.

15.- OKA,M.
Absorbtion of hydrocortisone from the joint cavity into the circulation.
Ann. Rheum. Dis., 1956, 15 : 327-329.

16.- PIGMAN,W., HAWKINS,W.L., BLAIR,M.G. et HOLLEY,H.L.
Sialic acid in normal and arthritic human synovial fluids.
Arthritis and Rhumatism, 1958, 1 : 151-166.

17.- RUTZICKA,L., JEGER,C. et INGOLD,W.
Heuer beweis für die verschiedene lage der carboxylgrüppe bei der Cleanolsaüre un der glycyrrhetinsaüre.
Helv. Chim. Acta, 1943, 26 : 2278-2282.

18. - SHARP, G. W. G.
The effect of cortisol and certain synthetic steroïds on the permeability of synovial membrane in the rabbit.
J. Endocrin., 1963, 25 : 443-450.

19. - SUNBLAD, L., EGELIUS, N. et JONSSON, E.
Action of hydrocortisone on the hyaluronic acid of joint fluids in Rheumatoïd arthritis.
Scand. J. of Clin. Lab. Invest., 1954, 6 : 288-295.

20. - TRAUT, E. F. et PASSARELLI, E. W.
Placebos in the evaluation of treatment in Rheumatic diseases.
J. A. M. A., 1959, 10 : 1744.

21. - WARD, L. E., CHUNG, Wu; HENCH, F. S., MASON, H. L., SLOCUMB, Ch., POLLEY, H. F. et MAYNE, J. G.
Plasma 17 hydroxycorticosteroïds in patients with certain rheumatic diseases and in normal persons; preliminary report.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic, 1958, 33, 24, 611-626.

22. - WRAMMER, Th.
The effect on intra articular hydrocortisone therapy upon the joint temperature in osteo arthritis and rheumatoïd arthritis.
Act. Rheum. Scand., 1959, 5 : 59-65.

23. - ZIFF, M., SCULL, E., FORD, D., Mac EWEN, C., et BUNIM, J. J.
Effects of intra articular hydrocortisone acetate in the clinical course, aminotriptidase activity and other changes on the synovial fluid in rheumatoïd arthritis.
Ann. Rheum. Dis., 1952, 11 : 301.

o O o

Vu, le Président de Thèse :

Professeur F. DELBARRE

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE